



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

CLEBER FURTADO AKSENEN

**INVESTIGAÇÃO SORO-EPIDEMIOLÓGICA DE FATORES PREDITIVOS
ASSOCIADOS AO PERFIL DE RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA COVID-19
EM DOADORES DE SANGUE DE FORTALEZA**

FORTALEZA

2024

CLEBER FURTADO AKSENEN

**INVESTIGAÇÃO SORO-EPIDEMIOLÓGICA DE FATORES PREDITIVOS
ASSOCIADOS AO PERFIL DE RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA COVID-19
EM DOADORES DE SANGUE DE FORTALEZA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Área de concentração: Farmacologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Fábio Miyajima

FORTALEZA

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- Ali Aksenon, Cleber Furtado.
Investigação soro-epidemiológica de fatores preditivos associados ao perfil de resposta imune humoral da COVID-19 em doadores de sangue de Fortaleza / Cleber Furtado Aksenon. – 2024.
120 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2024.
Orientação: Prof. Dr. Fábio Miyajima.
1. Teste para Anticorpos contra a COVID-19. 2. Vigilância em Saúde. 3. Testagem Sorológica. 4. Aprendizagem Supervisionada de Máquina. I. Título.

CDD 615.1

CLEBER FURTADO AKSENEN

**INVESTIGAÇÃO SORO-EPIDEMIOLÓGICA DE FATORES PREDITIVOS
ASSOCIADOS AO PERFIL DE RESPOSTA IMUNE HUMORAL DA COVID-19
EM DOADORES DE SANGUE DE FORTALEZA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Miyajima

Aprovado em: 04/09/2024

BANCA EXAMINADORA

Dr. Fábio Miyajima (Presidente)
Universidade Federal do Ceará (UFC)/ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Ceará)

Dr. Ítalo José Mesquita Cavalcante
Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (SESA)/ LACEN-CE

Dra. Keilla Maria Paz e Silva
Secretaria da Saúde do Estado de Pernambuco/ LACEN-PE

Dr. Fernando Braga Stehling Dias (Suplente)
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Ceará)

Dr. Moreno Magalhães de Souza Rodrigues (Suplente)
Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz Rondônia)

Dedico este trabalho à minha família, que me ensinaram, acima de tudo, o tipo de homem que quero ser.

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Kátia Furtado Aksenén, pelo apoio completo em todas as fases de minha vida. Por todo o suporte e carinho com meus estudos e minha vocação. Por tentar me ajudar mesmo sem entender o problema. E acima de tudo, por acreditar em mim.

Ao meu pai, Dirceu José Aksenén, por me ensinar a aprender com meus erros e tentar não os cometer novamente, seguindo sempre pelo caminho correto.

A minha irmã, Thalia Furtado Aksenén, por me ajudar a ser um educador e me fazer valorizar o estudo como ferramenta de mudar vidas. Por sempre tentar me corrigir quando estou errado e sempre agir com a mais profunda virtude.

A toda a equipe que me deu suporte nesse trabalho: meu orientador Dr. Fábio Miyajima, Dra. Alice Sabatino, Dra. Veridiana Pessoa, Joaquim Cesar, Débora Maria, Pedro Miguel, Thais Costa, pelo apoio e determinação nesse período tão conturbado que estamos vivendo. Tenho a certeza de que estamos fazendo um excelente trabalho e seguiremos na luta contra a Covid. Um agradecimento especial ao Joaquim, Débora e Pedro pelo apoio mais direto no desenvolvimento desse trabalho.

A todos os demais companheiros e colaboradores da Rede Genômica da Fiocruz e do Hemocentro do Ceará, por todo o esforço, respeito e confiança. Sem a ajuda de todos, nada disso seria possível.

Aos meus amigos e companheiros de curso, Pedro, Lucas, João Matheus, Daniel, Melissa e Natália Rios, Lara, Isabele, Liandra e Nicole, que permaneceram comigo nesses longos 5 anos, me ajudando, ensinando e mostrando as maravilhas dessa área do conhecimento que escolhi. Tenho a certeza de que mais anos de amizade virão.

Aos meus amigos de escola, Guilherme, Ricardo, Vinicius, Kevyn, Luan, Matheus, Aleksandr, Lucas Saraiva, Lucas Gabriel, Maria, André, Silas, Fábio, Cleiton, Isac, Arthus, Breno, Eliezer e Caio, que em muito me ajudaram ao longo desses mais de 10 anos.

RESUMO

A constante evolução do Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) tem resultado na emergência de variantes cada vez mais adaptadas ao cenário epidemiológico, além de variações do número de casos e óbitos pela doença (COVID-19) em momentos cruciais da pandemia. Múltiplas campanhas de vacinação em diferentes combinações de tecnologias, juntamente com sucessivas reinfecções/exposições ao vírus, culminaram em variação dos perfis soroepidemiológicos individuais, dando destaque ao caráter multivariado dos mecanismos de defesa do sistema imunológico. Assim, a investigação de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2 se torna relevante para avaliação do nível de resposta humoral e soroconversão decorrentes de sucessivas exposições e ciclos de imunização populacional. Nesse contexto, o estudo foi conduzido com 17.904 doadores durante o período de 2020 a 2024 em Fortaleza, somado a um recrutamento ativo de um subgrupo de participantes. Uma comparação de dados sociodemográficos, temporais e imunológicos, incluindo respostas autodeclaradas, exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos para um subgrupo prospectivo foi realizada. Foram conduzidas análises estatísticas das variáveis de forma independente, através dos testes de Mann-Whitney para 2 grupos e Kruskal-Wallis para mais de dois grupos, somado a análises de *post hoc*, com correções de Bonferroni e cálculo do tamanho do efeito. Uma investigação multivariada foi incluída, utilizando três modelos de aprendizagem supervisionada: *Support Vector Machine (SVM)*, Regressão logística (RL) e *Gradient Boosting (GB)*, com o intuito de prever a estratificação dos perfis individuais em diferentes resultados. Os participantes avaliados foram representativos para as 12 regionais de Fortaleza, sendo mais abrangente para o território próximo ao hemocentro. Em sua maioria, apresentaram idade entre 16 e 29 anos, predomínio do sexo masculino, ser pardo e ter ensino médio completo. Houve associação estatística entre a titulação de anticorpos quando comparada a diferentes períodos e doses da vacina, além de múltiplas correlações entre as variáveis sociodemográficas. O modelo de GB apresentou melhor desempenho para previsão dos resultados para a base de dados (2020 a 2024). Destacou-se primariamente a vacinação e a fabricante Pfizer como características de impacto para os modelos. Este trabalho destaca a relevância de se utilizar uma base de dados com alta granularidade para a seleção racional de candidatos, visando uma melhor compreensão da variabilidade soroepidemiológica da população em relação à COVID-19.

Palavras-Chave: Teste para Anticorpos contra a COVID-19; Vigilância em Saúde; Testagem Sorológica; Aprendizagem Supervisionada de Máquina.

ABSTRACT

The evolution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has led to the emergence of increasingly adapted variants to the epidemiological landscape, in addition to fluctuations in the number of cases and deaths from the disease (COVID-19) during critical moments of the pandemic. Multiple vaccination campaigns with different combinations of technologies, along with successive reinfections/exposures to the virus, have resulted in variations in individual seroepidemiological profiles, highlighting the multivariate nature of the immune system's defense mechanisms. Therefore, the investigation of specific anti-SARS-CoV-2 antibodies becomes relevant for assessing the level of humoral response and seroconversion resulting from successive exposures and cycles of population immunization. In this context, the study was conducted with 17,904 donors between 2020 and 2024 in Fortaleza, along with active recruitment of a subgroup of participants. A comparison of sociodemographic, temporal, and immunological data, including self-reported responses, hematological, biochemical, and serological tests for a prospective subgroup, was performed. Independent statistical analyses of the variables were conducted using Mann-Whitney tests for two groups and Kruskal-Wallis tests for more than two groups, along with post-hoc analyses with Bonferroni corrections and effect size calculations. A multivariate investigation was included, using three supervised learning models: Support Vector Machine (SVM), Logistic Regression (LR), and Gradient Boosting (GB), to predict the stratification of individual profiles into different outcomes. The evaluated participants were representative of the 12 regions of Fortaleza, with broader coverage of the area near the blood center. The majority were aged between 16 and 29 years, predominantly male, of mixed race, and with completed high school education. There was a statistical association between antibody titers when compared across different periods and vaccine doses, as well as multiple correlations between sociodemographic variables. The GB model showed the best performance in predicting outcomes for the dataset (2020 to 2024). Vaccination, primarily with the Pfizer vaccine, stood out as a key feature for the models. This work emphasizes the importance of using a high-granularity dataset to select candidates, aiming for a better understanding of the seroepidemiological variability in relation to COVID-19.

Keywords: COVID 19 Antibody Testing; Public Health Surveillance; Serologic Tests; Machine Learning, Supervised.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1 - Principais eventos de epidemias e pandemias por causas virais que ocorreram ao longo da história, evidenciando seu país de origem..... | 19 |
| Figura 2 - Arquitetura morfológica do vírus SARS-CoV-2, destacando suas principais proteínas estruturais e regiões gênicas..... | 21 |
| Figura 3 - Interação entre a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) do SARS-CoV-2 e a proteína receptora da célula hospedeira | 22 |
| Figura 4 - Diagrama da proteína Spike do SARS-CoV-2, destacando suas subunidades. | 23 |
| Figura 5 - Síndrome do desconforto agudo associado à COVID-19 em comparação com um alvéolo saudável | 25 |
| Figura 6 - Janela de detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2, antígeno e RNA viral. | 28 |
| Figura 7 – Risco relativo e intervalo de confiança dos principais fatores de risco associados ao tempo de internação por COVID-19 | 30 |
| Figura 8 - Morbidade, hospitalizações e mortalidade por COVID-19 no Ceará registrados pelo IntegraSUS (A) e OpendataSUS (B) durante o período de circulação do SARS-CoV-2 (janeiro de 2020 a abril de 2024), destacando as ondas pandêmicas geradas pelas principais variantes | 39 |
| Figura 9 - Imunização vacinal da população do Ceará por percentual de doses aplicadas ao longo dos meses | 41 |
| Figura 10 - Desenho experimental do estudo | 47 |
| Figura 11 - Fluxo de treino, validação e testagem das análises multivariadas por algoritmos de Machine Learning. Os passos estão enumerados na figura de 1 a 7, sendo eles: Separação dos dados amostrais, normalização e organização, escolha dos algoritmos, escolha dos melhores hiperparâmetros, treino, validação e teste dos modelos..... | 56 |
| Figura 12 - Representatividade de doadores e participantes do estudo no período de 2020 a 2024. (A) Representatividade total de doadores por municípios do Ceará; (B) Representatividade total de doadores por regional de Fortaleza; (C) Representatividade total de participantes do projeto por regional de Fortaleza..... | 57 |

| | |
|--|----|
| Figura 13 - Comparação do cenário epidemiológico da COVID-19 durante 2020 a 2022, contemplando número de casos, óbitos e taxa de imunizações com os resultados quantitativos de IgG anti-N e anti-S. | 63 |
| Figura 14 - Correlação entre variáveis sociodemográficas e o quantitativo da titulação de anticorpos IgG anti-N e IgG anti-S. | 64 |
| Figura 15 - Correlação entre diferentes fabricantes da vacina contra COVID-19 com os valores de titulação de anticorpos IgG anti-S em diferentes quantitativos de doses comparado ao grupo controle não vacinado | 65 |
| Figura 16 - Correlação entre níveis de titulação de IgG anti-N e anti-S com dados de hemograma completo | 66 |
| Figura 17 - Correlação entre níveis de titulação de IgG anti-N e anti-S com dados de exames bioquímico e sorológicos | 67 |
| Figura 18 - Correlação entre níveis de titulação de IgG anti-N e anti-S com respostas autodeclaradas. | 68 |
| Figura 19 - Gráfico Quantile-Quantile para teste da normalidade das concentrações de IgG anti-N e IgG anti-S. Os histogramas mostram as distribuições das concentrações de IgG anti-N (BAU/ml) (gráfico superior em roxo) e IgG anti-S (BAU/ml) (gráfico inferior em verde) durante todo o período de estudo..... | 69 |
| Figura 20 - Distribuição dos valores de concentração para anticorpos IgG anti-N (BAU/ml) (gráfico superior em roxo) e IgG anti-S (BAU/ml) (gráfico inferior em verde) durante todo o período de estudo..... | 69 |
| Figura 21 - Análise da correlação entre variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça autodeclarada e grau de escolaridade) com os níveis de anticorpos IgG anti-N (em roxo) e IgG anti-S (em verde)..... | 71 |
| Figura 22 - Comparação dos resultados quantitativos de IgG anti-N e anti-S por semestre, durante o período de 2020 a 2024. | 73 |
| Figura 23 - Comparação dos resultados quantitativos de IgG anti-S estratificados por doses da vacina | 75 |
| Figura 24 - Percentual de grupos estratificados como “Baixa”, “Média” e “Alta” resposta, de acordo com a capacidade de neutralização das variantes atuais do SARS-CoV-2, separado por períodos mensais. | 76 |
| Figura 25 - Desempenho de classificação do modelo de Gradient Boosting diferentes respostas de anticorpos IgG anti-S do grupo teste (20% do total amostral), no período de 2021 a 2024. | 78 |

| | |
|--|----|
| Figura 26 - Importância de cada feature utilizada pelo modelo de Gradient Boosting para classificação entre grupos de resposta de anticorpos IgG anti-S no período de 2021 a 2024. | 79 |
| Figura 27 - Novo desempenho de classificação do algoritmo de Gradient Boosting para diferentes respostas de anticorpos IgG anti-S do grupo teste (20% do total amostral), no período de 2021 a 2024..... | 81 |
| Figura 28 - Nova importância de cada parâmetro utilizado pelo modelo de Gradient Boosting para classificação entre grupos de resposta “Baixo” e “Normal” de anticorpos IgG anti-S no período de 2021 a 2024..... | 82 |
| Figura 29 - Gráfico SHAP do impacto das features no modelo de previsão por GradientBoosting para classificação entre grupos de resposta “Baixa” e “Normal” de anticorpos IgG anti-S no período de 2021 a 2024. | 84 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Principais sintomas prolongados associados à COVID-19 (Covid longa). 27 | 27 |
| Tabela 2 - 10 sinais de alerta da Fundação Jeffrey Modell para imunodeficiência. 33 | 33 |
| Tabela 3 - Características das vacinas contra a COVID-19. Na tabela destaca-se o desenvolvedor (es) responsável (is) pela fabricação da vacina, a descrição do tipo e funcionamento, o número de doses necessárias e se foi aplicada no Brasil37 | 37 |
| Tabela 4 - População amostral de participantes comparada com o total de doadores e população de Fortaleza, relacionando com a distância em relação ao Hemocentro. 58 | 58 |
| Tabela 5 - Percentual e frequência de participantes do estudo, estratificado por sexo e faixa etária em 2024, comparado ao total de doadores únicos de Fortaleza.....59 | 59 |
| Tabela 6 - Frequência e percentual de participantes, estratificado por raça/etnia autodeclarada, comparado ao total de doadores únicos de Fortaleza59 | 59 |
| Tabela 7 - Frequência e percentual de participantes, estratificado por nível de escolaridade, comparado ao total de doadores únicos de Fortaleza.....60 | 60 |
| Tabela 8 - Frequência e percentual de participantes, estratificado por doses da vacina contra COVID-19 em 2024.....60 | 60 |
| Tabela 9 - Quantitativo de exames de IgG anti-N e IgG anti-S realizados por participantes únicos durante o período de 2020 a 2024.61 | 61 |
| Tabela 10 - Quantitativo e mediana de exames de IgG anti-N e IgG anti-S realizados trimestralmente durante o período de 2020 a 2024.....62 | 62 |
| Tabela 11 - Análises de post hoc pelo teste de Dunn com ajuste pelo método de Bonferroni para dados sociodemográficos (faixa etária, raça autodeclarada e grau de escolaridade).....72 | 72 |
| Tabela 12 - Análises de post hoc pelo teste de Dunn com ajuste pelo método de Bonferroni para dados temporais, separados por semestres74 | 74 |
| Tabela 13 - Análises de post hoc pelo teste de Dunn com ajuste pelo método de Bonferroni para dados vacinais. Na tabela, cada variável dependente está separada por grupos de acordo com a avaliação par a par75 | 75 |
| Tabela 14 - Melhores hiperparâmetros obtidos para cada modelo de Machine Learning testado no período de 2021 a 2024.77 | 77 |

Tabela 15 - Comparação inicial de performance dos modelos de Machine Learning segregados por valores baixos, médios e altos, testados para a base de dados completa de 2021 a 2024.78

Tabela 16 - Nova comparação de performance dos modelos de Machine Learning segregados por valores baixos e normais (médios e altos), testados para a base de dados completa de 2021 a 202480

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|----------|---|
| ACME | Laboratório Analítico de Competências Moleculares e Epidemiológicas |
| ACE2 | Do inglês, <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i> |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| AST | Aspartato aminotransferase |
| CEP | Comitê de Ética de Pesquisa |
| CID | Coagulação intravascular disseminada |
| CMIA | Do inglês, <i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i> |
| CONEP | Conselho Nacional de Ética em Pesquisa |
| COVID-19 | Do inglês, <i>Coronavirus Disease 2019</i> |
| DNC | Doença neurológica crônica |
| DRC | Doença renal crônica |
| ELISA | Do inglês, <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> |
| FIOCRUZ | Fundação Oswaldo Cruz |
| HbA1c | Hemoglobina glicada (A1c) |
| HEMOCE | Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará |
| IDSs | Imunodeficiências secundárias |
| IDPs | Imunodeficiências primárias |
| IgA | Imunoglobulina A sérica total |
| IgE | Imunoglobulina E sérica total |
| IgG | Imunoglobulina G sérica total |

| | |
|------------|--|
| IgG anti-S | Imunoglobulina G anti-proteína <i>Spike</i> (gene S) do SARS-CoV-2 |
| IgG anti-N | Imunoglobulina G anti-proteína do nucleocapsídeo (gene N) do SARS-CoV-2 |
| IgM | Imunoglobulina M sérica total |
| JMF | Do inglês, <i>Jeffrey Modell Foundation</i> |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| ORF | Do inglês, <i>Open Read Frames</i> |
| PCR | Do inglês, <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| PCRQT | Proteína C reativa de alta sensibilidade. |
| RBD | Do inglês, <i>Receptor-Binding Domain</i> |
| RT-qPCR | Reação em cadeia da polimerase em tempo real |
| SARS | Do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> |
| SARS-CoV-1 | Do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1</i> |
| SARS-CoV-2 | Do inglês, <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i> |
| SRAG | Síndrome Respiratória Aguda Grave |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre Esclarecido |
| TFCC | Do inglês, <i>The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> |
| TFG | Taxa de filtração glomerular |
| TGO | Transaminase Glutâmica Oxalacética |
| TGP | Transaminase Glutâmica Pirúvica |
| VOC | Do inglês, <i>SARS-CoV-2 Variant of Concern</i> |
| VOI | Do inglês, <i>SARS-CoV-2 Variant of Interest</i> |
| VUM | Do inglês, <i>SARS-CoV-2 Variant Under Monitoring</i> |

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 16 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 18 |
| 2.1 Enfermidades infecciosas virais..... | 18 |
| 2.1.1 <i>Descoberta dos primeiros vírus</i> | <i>18</i> |
| 2.1.2 <i>Surtos, endemias, epidemias e pandemias</i> | <i>18</i> |
| 2.1.3 <i>Emergência e reemergência de vírus patogênicos.....</i> | <i>19</i> |
| 2.1.4 <i>Coronavírus e SARS-CoV-2</i> | <i>20</i> |
| 2.2 Infecção e aspectos clínicos da COVID-19..... | 22 |
| 2.2.1 <i>Fase inicial.....</i> | <i>22</i> |
| 2.2.2 <i>Fase pulmonar.....</i> | <i>24</i> |
| 2.2.3 <i>Fase de hiperinflamação.....</i> | <i>25</i> |
| 2.3 Impactos clínicos e imunológicos da COVID-19 | 26 |
| 2.3.1 <i>Anticorpos neutralizantes.....</i> | <i>27</i> |
| 2.3.2 <i>Diagnóstico por imunoenaios.....</i> | <i>28</i> |
| 2.4 Fatores preditivos associados a diferentes respostas da COVID-19 | 29 |
| 2.4.1 <i>Perfil demográfico.....</i> | <i>29</i> |
| 2.4.2 <i>Fatores de risco.....</i> | <i>30</i> |
| 2.4.3 <i>Vacinação.....</i> | <i>35</i> |
| 2.4.4 <i>Exposição ao vírus</i> | <i>38</i> |
| 2.5 Cenário pandêmico da COVID-19 no Brasil e Ceará..... | 38 |
| 2.5.1 <i>Número de casos e óbitos.....</i> | <i>38</i> |
| 2.5.2 <i>Campanhas de imunização.....</i> | <i>40</i> |
| 2.6 Modelos de predição da resposta à COVID-19 | 41 |
| 2.6.1 <i>Métricas de classificação.....</i> | <i>42</i> |
| 2.7 Justificativa do trabalho..... | 44 |
| 3. OBJETIVOS | 45 |

| | |
|---|-----------|
| 3.1 Objetivo Geral | 45 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 45 |
| 4. METODOLOGIA | 46 |
| 4.1 Aspectos éticos | 46 |
| 4.2 Desenho experimental | 46 |
| 4.3 Rastreo de diferentes perfis de resposta imunológica | 47 |
| 4.3.1 <i>Obtenção de amostras retrospectivas</i> | 47 |
| 4.3.2 <i>Recrutamento ativo</i> | 47 |
| 4.3.3 <i>Distribuição socio-geográfica</i> | 48 |
| 4.3.4 <i>Processamento e testagem das amostras</i> | 48 |
| 4.3.5 <i>Distribuição de exames por participantes</i> | 49 |
| 4.3.6 <i>Limitações da amostragem e critérios de exclusão</i> | 49 |
| 4.4 Respostas autodeclaradas e fatores de risco preditivos | 49 |
| 4.4.1 <i>Respostas autodeclaradas</i> | 49 |
| 4.4.2 <i>Condução e armazenamento das amostras</i> | 49 |
| 4.4.3 <i>Exames hematológicos e bioquímicos</i> | 50 |
| 4.4.4 <i>Titulação de anticorpos séricos totais (IgA, IgE, IgG e IgM)</i> | 52 |
| 4.5 Análises estatísticas | 53 |
| 4.5.1 <i>Avaliação exploratória dos dados</i> | 53 |
| 4.5.2 <i>Análises univariadas</i> | 53 |
| 4.5.3 <i>Análises multivariadas</i> | 54 |
| 5. RESULTADOS | 56 |
| 5.1 Rastreo de diferentes perfis de resposta imunológica | 56 |
| 5.1.1 <i>Perfil e distribuição sociodemográfica dos participantes</i> | 56 |
| 5.1.2 <i>Perfil e distribuição vacinal dos participantes</i> | 60 |
| 5.1.3 <i>Distribuição de exames por participantes</i> | 61 |
| 5.2 Análises estatísticas | 61 |
| 5.2.1 <i>Análise exploratória dos dados</i> | 61 |
| 5.2.2 <i>Correlações descritivas entre variáveis</i> | 64 |

| | |
|--|------------|
| 5.2.3 <i>Análises estatísticas univariadas</i> | 68 |
| 5.2.4 <i>Análises multivariadas</i> | 76 |
| 6. DISCUSSÃO | 85 |
| 7. CONCLUSÃO | 90 |
| REFERÊNCIAS | 91 |
| ANEXO A –PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ | 102 |
| ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) | 109 |

1. INTRODUÇÃO

O surgimento em dezembro de 2019 de um surto de pneumonia viral de origem desconhecida na província de Hubei, em Wuhan, China, marcou o prelúdio de uma crise de saúde global sem precedentes. Em meio à incerteza inicial, análises de amostras por sequenciamento genético revelaram um novo tipo de coronavírus humano, designado inicialmente como nCoV2019 e posteriormente formalizado como SARS-CoV-2, responsável por uma síndrome respiratória aguda grave (SARS) (Haque *et al.*, 2020; Yuki; Fujiogi; Koutsogiannaki, 2020). A rápida disseminação desse vírus pelo mundo culminou na declaração de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 12 de março de 2020, desencadeando uma corrida global para entender sua epidemiologia e desenvolver estratégias eficazes de controle (Sun *et al.*, 2020).

A doença decorrente desse novo coronavírus, oficialmente denominada *coronavirus infection disease 2019* (COVID-19), impôs uma carga significativa aos sistemas de saúde de diversos países. A ausência de um tratamento específico acessível, combinada à alta transmissibilidade do vírus pelo ar, resultou em um desafio global no controle das infecções. Esse contexto evidenciou a necessidade premente de compreender os fatores subjacentes à sua transmissão e à resposta imunológica dos indivíduos afetados (Azkur *et al.*, 2020; Jeyanathan *et al.*, 2020). A dinâmica da globalização, influenciada pela interconexão dos meios de transporte humano em escala internacional, desempenhou um papel significativo na propagação do vírus. No contexto brasileiro, essa interligação contribuiu para que o país registrasse cerca de 1 em cada 10 casos confirmados e mais de 11% do total de óbitos relacionados à doença até 26 de março de 2021 (Farzanegan; Feizi; Gholipour, 2021; Lai *et al.*, 2020). Esses números, embora alarmantes, ilustram apenas parte do impacto devastador que a pandemia causou, evidenciando a urgência de compreender os fatores epidemiológicos e imunológicos que influenciam sua manifestação e disseminação.

Em adição, a evolução contínua do SARS-CoV-2, impulsionada pela seleção natural, alterou múltiplas vezes o cenário epidemiológico, em sua maioria devido ao surgimento de variantes mais transmissíveis e, em alguns casos, mais letais, conhecidas

como variantes de preocupação (VOCs) (Celaschi, 2020; Haque et al., 2020). O ressurgimento da pandemia, na forma de múltiplas ondas de aumento do número de casos e óbitos, guiou as autoridades públicas para o monitoramento em tempo real do vírus e em como o sistema imunológico humano reage à essa evolução. Essa vigilância epidemiológica contínua tem sido crucial para antecipar a dinâmica de surtos, identificar áreas de alto risco e avaliar a eficácia das estratégias de controle, incluindo vacinas e tratamentos disponíveis (Jalil Rashedi, 2020; Lipsitch; Dean, 2020). Em um cenário onde a evolução do vírus é constante, essa capacidade de adaptação e resposta rápida torna-se essencial para mitigar seus impactos e proteger a saúde pública global.

Este estudo surge da necessidade de aprofundar nosso entendimento sobre a soropidemiologia da propagação do vírus na cidade de Fortaleza, diante das limitações inerentes ao diagnóstico molecular como método de vigilância da infecção pelo SARS-CoV-2. Apesar de serem alternativas indiretas para investigação da doença, a detecção de anticorpos, tanto IgM em indivíduos com infecção ativa, quanto IgG naqueles previamente infectados, permite explorar a resposta humoral em estágios posteriores à fase aguda da doença e durante a fase de remissão (Chen, Mengyu et al., 2021). A resposta prolongada dos anticorpos IgG auxiliam na avaliação da resposta populacional diante de imunizações prévias pela vacina, assim como múltiplas infecções virais em períodos anteriores (Lo Sasso et al., 2021).

Diante da complexidade imunológica, características individuais contribuem para a alteração na dinâmica de resposta contra a COVID-19. A identificação de fatores de risco, como idade, comorbidades e características genéticas, pode auxiliar na classificação de grupos populacionais mais vulneráveis e no desenvolvimento de estratégias de prevenção e intervenção direcionadas (Jalil Rashedi, 2020). Da mesma forma, o monitoramento da eficácia e segurança das vacinas contra a COVID-19 é essencial para avaliar o impacto das campanhas de imunização na redução da incidência e gravidade da doença (Lipsitch; Dean, 2020). Nesse contexto, é pertinente destacar que a realização de vigilância sorológica, empregando amostras obtidas de doadores de sangue em hemocentros, emerge como uma estratégia versátil e de rápida avaliação, como um *proxy* da população geral. Essa abordagem permite a coleta de um volume significativo de amostras, viabilizando a avaliação de casos previamente infectados, inclusive entre indivíduos assintomáticos de diferentes perfis. Ao fazer uso dessa fonte diversificada de dados, é possível gerar uma base de conhecimentos aplicável à população de Fortaleza

como um todo, contribuindo assim para uma compreensão mais abrangente da epidemiologia da COVID-19 e subsidiando a implementação de medidas eficazes de controle e prevenção baseada em evidências.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Enfermidades infecciosas virais

2.1.1 Descoberta dos primeiros vírus

A descoberta do primeiro vírus, conhecido como vírus do mosaico do tabaco, foi resultado da pesquisa conjunta de dois cientistas que trouxeram contribuições decisivas e complementares para o entendimento desses patógenos (Lecoq, 2001). Dimitri Ivanoski, em 1892, conduziu um estudo com extratos de folhas infectadas, cujo significado não foi completamente compreendido na época (Dmitri Josifovich Ivanovski, 1972). Foi somente em 1898, quando Martinus Beijerinck cunhou o termo "vírus" para descrever o agente do mosaico do tabaco descoberto por Dimitri (Lecoq, 2001), fazendo com que a existência desses agentes virais fosse revelada ao mundo.

O primeiro vírus humano a ser descoberto foi um arbovírus do gênero Flavivirus, responsável pela febre amarela, a partir dos experimentos realizados por Walter Reed e seus colegas no virar do último século (Monath; Vasconcelos, 2015). O primeiro relatório internacional que desafiou a ideia de febre amarela como doença contagiosa foi feito pelo médico Juan Carlos Finlay na ilha de Cuba, quatro décadas atrás, em 1881 (Rodhain, 2022). Cerca de 3 a 4 novas espécies de vírus capazes de infectar humanos são descobertas a cada ano, totalizando mais de 219 espécies zoonóticas, muitas das quais ainda permanecem desconhecidas (Woolhouse et al., 2012).

2.1.2 Surto, endemias, epidemias e pandemias

Uma doença endêmica é caracterizada pela persistência de um agente infeccioso em uma região específica ao longo do tempo, mantendo níveis previsíveis de incidência, sem variações abruptas (Pathak; Shirisha; Ratnam, 2023). Por outro lado, surtos representam aumentos na incidência de uma doença em uma área delimitada, podendo evoluir para epidemias se a propagação se alastrar para áreas mais extensas, ou pandemias se alcançarem uma disseminação global (Torres Munguía et al., 2022; Vora et al., 2023). O reconhecimento oficial de uma pandemia é reservado às autoridades de saúde pública, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), após análise técnica criteriosa.

A maioria das pandemias tem origem zoonótica, resultado da capacidade natural dos patógenos de se adaptarem à interação contínua com os hospedeiros. A baixa imunidade da população ao novo agente infeccioso amplifica a transmissibilidade da doença (Dharmarajan et al., 2022; Weiss & Sankaran, 2022). O impacto que a pandemia pode causar é geralmente avaliado por meio de indicadores como taxas de transmissibilidade, crescimento rápido de casos, hospitalizações e mortalidade (Martin-Delgado et al., 2022)

Adicionalmente, a dinâmica de propagação é moldada por uma série de fatores, tanto biológicos quanto não biológicos. Entre os biológicos, destacam-se o modo de transmissão e a virulência do agente infeccioso, enquanto entre os não biológicos incluem-se o contexto político-econômico e as condições socio-sanitárias (Zhang et al., 2023) (Figura 1).

Figura 1 - Principais eventos de epidemias e pandemias por causas virais que ocorreram ao longo da história, evidenciando seu país de origem.



Fonte: Adaptado de (Dasgupta; Crunkhorn, 2020).

2.1.3 Emergência e reemergência de vírus patogênicos

Entende-se hoje que a emergência e reemergência de doenças virais estão associados a diversos fatores, como mudanças ambientais, ecológicas, características virais e dos hospedeiros (Jones et al., 2008). A interação entre humanos e outros animais é indiscutível. Os seres humanos dependem dos animais para sua nutrição, companheirismo, desenvolvimento e estudos científicos. Essa relação proporciona aos

vírus um ambiente favorável para seu desenvolvimento e "salto evolutivo" entre espécies, permitindo a ocorrência de eventos de transmissão zoonótica (zoonoses) (Jones et al., 2008; Tenthorey; Emerman; Malik, 2022). A urbanização, impulsionada pela globalização, facilita o espalhamento de doenças infecciosas, devido ao aumento do comércio internacional e do turismo, que ultrapassam barreiras físicas anteriormente intransponíveis (El Amri et al., 2019; Rubin, 2011). Em países menos desenvolvidos, a falta de infraestrutura urbana adequada e o desmatamento criam ambientes propícios para a proliferação de patógenos (Khasnis; Nettleman, 2005).

Outro fator de destaque é a qualidade dos sistemas de saúde, que desempenham um papel crucial na mitigação do impacto das doenças infecciosas na sociedade (Bloom; Cadarette, 2019). Um sistema de saúde bem estruturado não apenas facilita o acesso rápido e eficaz ao diagnóstico e tratamento, mas também promove políticas de prevenção e contenção de casos. Sua negligência pode contribuir significativamente para a reemergência de doenças virais. Um exemplo marcante disso é o surto de Ebola na África Ocidental, que evidenciou as consequências devastadoras da falta de infraestrutura e capacidade dos sistemas de saúde para lidar com emergências sanitárias (Kamorudeen et al., 2020).

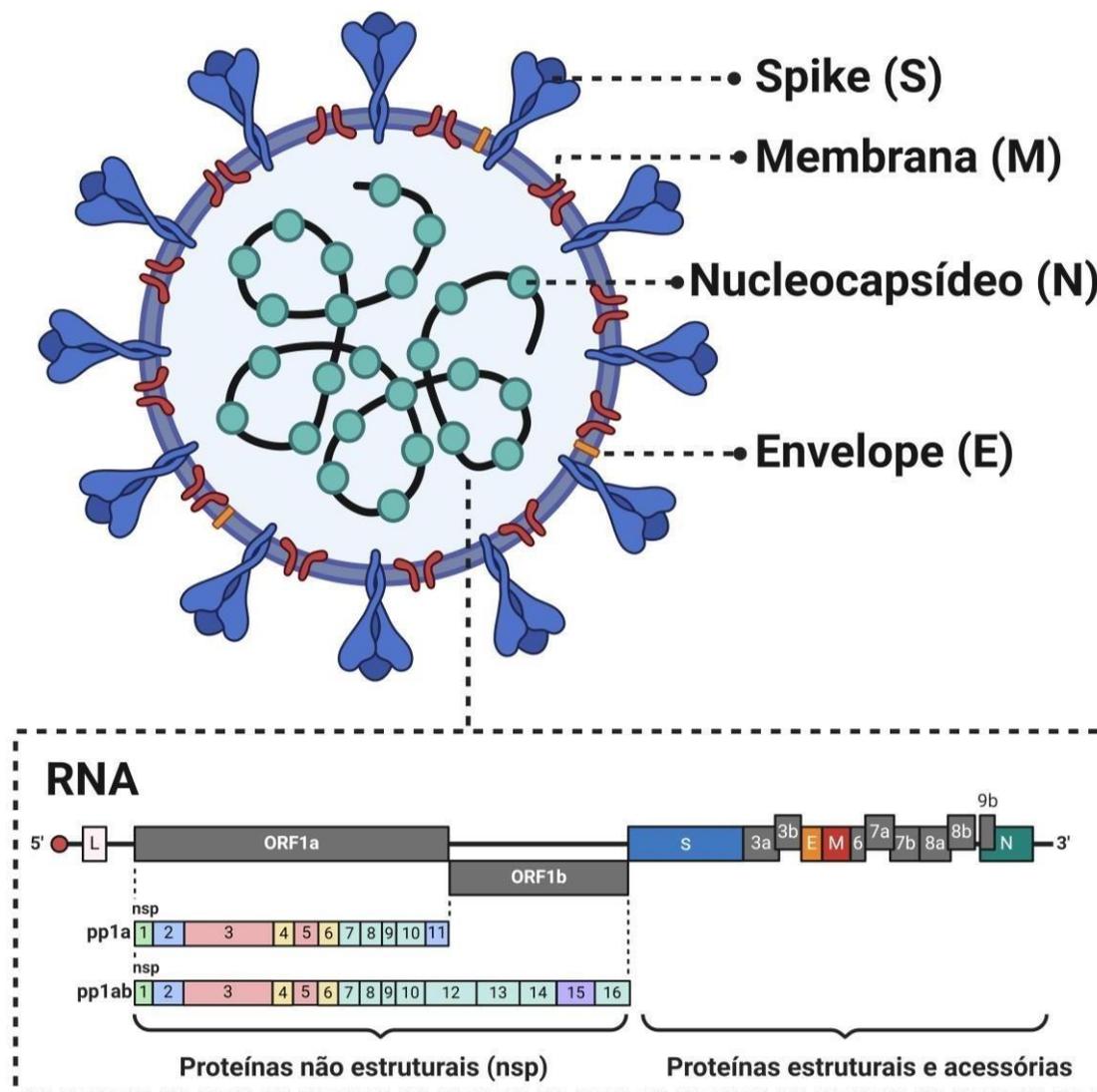
2.1.4 Coronavírus e SARS-CoV-2

A família dos coronavírus (CoVs), pertencente à ordem Nidovirales, destaca-se como um grupo de vírus de extrema relevância médica, sendo notáveis por sua capacidade de infectar populações humanas (Kayode et al., 2021; Schoeman; Gordon; Fielding, 2022). Quatro coronavírus são naturalmente encontrados circulando em hospedeiros humanos (NL63 (HCoV-NL63), HCoV-229E, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1), geralmente infectando o trato respiratório superior e causando sintomas de resfriado comum (Liu; Liang; Fung, 2020; Schoeman; Gordon; Fielding, 2022). Outros três coronavírus zoonóticos (MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2) foram caracterizados por causarem doenças respiratórias mais graves, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) e a doença do novo coronavírus humano 2019 (COVID-19) (Schoeman; Gordon; Fielding, 2022; Tang; Tambyah; Hui, 2020). Dentre eles, figura o SARS-CoV-2, classificado como um vírus de RNA de fita simples, que compartilha 79% de similaridade de sequência com o SARS-CoV, e um genoma com sentido positivo em torno de 30 quilobases (kb), o que o torna

um dos maiores vírus de RNA conhecidos (Haque et al., 2020; Li et al., 2020; Schoeman; Gordon; Fielding, 2022).

O SARS-CoV-2 exibe um genoma altamente conservado, portando um gene para replicase, composto por 11 a 14 janelas abertas de leitura (ORFs – *open reading frames*), responsáveis pela codificação de 15 a 16 proteínas não-estruturais (NSPs) e 5 a 8 proteínas acessórias (Redondo et al., 2021). Adicionalmente, esse vírus contém 4 proteínas estruturais principais, responsáveis pela montagem do capsídeo viral: a proteína transmembrana (gene M), a proteína do envelope viral (gene E), a proteína *Spike* (gene S) e a proteína do nucleocapsídeo (gene N) (Li et al., 2020) (Figura 2).

Figura 2 - Arquitetura morfológica do vírus SARS-CoV-2, destacando suas principais proteínas estruturais e regiões gênicas.



Fonte: Adaptado de LI et al., 2020.

2.2 Infecção e aspectos clínicos da COVID-19

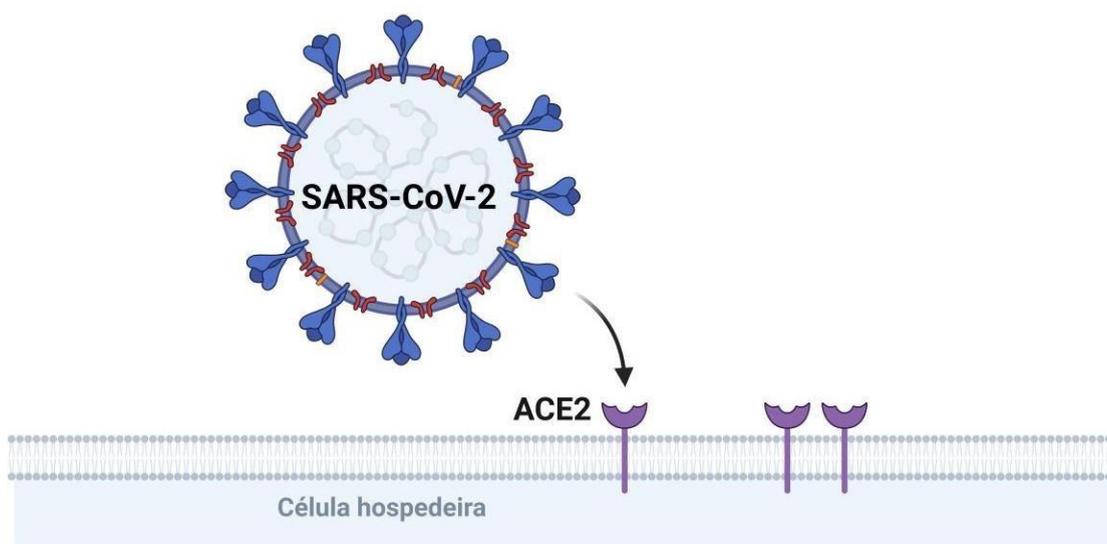
A disseminação do SARS-CoV-2 tem como principal via de transmissão as gotículas respiratórias expelidas por indivíduos infectados durante atividades como fala, tosse, espirro ou mesmo durante a respiração cotidiana (Harrison; Lin; Wang, 2020). Estas gotículas podem ser inaladas por indivíduos próximos ou depositadas em superfícies, onde o vírus tende a permanecer viável por um período de tempo, contribuindo para a transmissão indireta posteriormente (Schoeman; Gordon; Fielding, 2022).

Após a infecção, o curso da COVID-19 pode ser dividido em três principais fases: a fase inicial, a fase pulmonar e a fase hiper inflamatória (Bösmüller et al., 2021).

2.2.1 Fase inicial

Durante a primeira fase, o SARS-CoV-2 emprega a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como seu receptor (Hasöksüz; Kiliç; Saraç, 2020), uma proteína transmembrana humana altamente expressa em células epiteliais alveolares pulmonares, ou pneumócitos do tipo 2 (Figura 3).

Figura 3 - Interação entre a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) do SARS-CoV-2 e a proteína receptora da célula hospedeira.



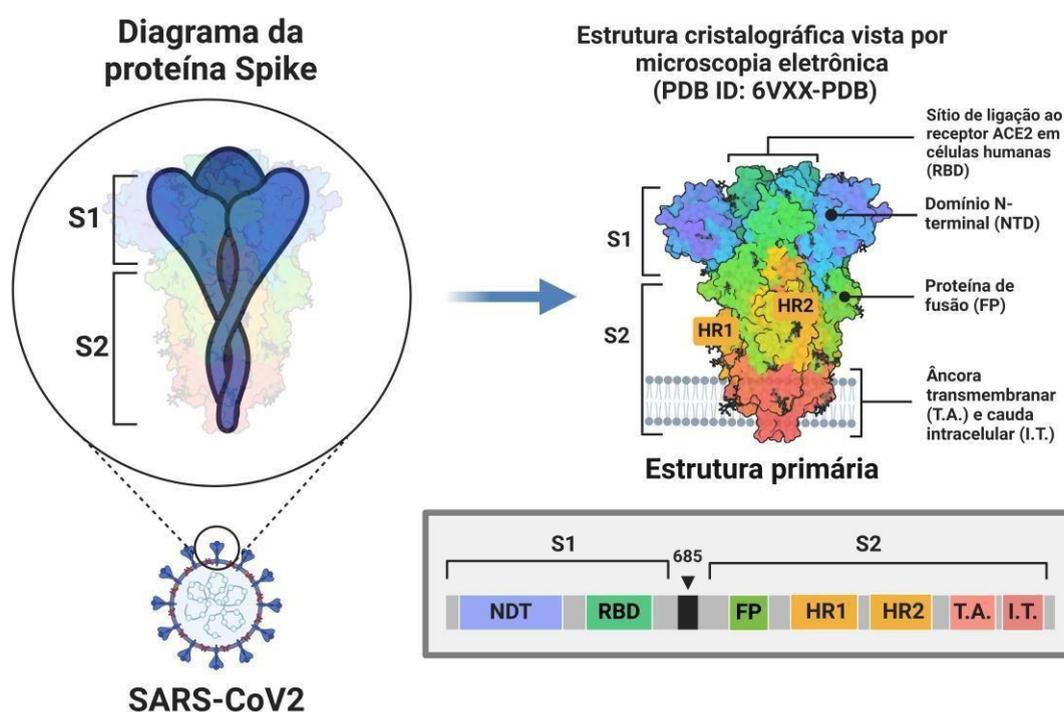
Fonte: Adaptado de (Hasöksüz; Kiliç; Saraç, 2020).

O vírus também pode manifestar a capacidade de se ligar aos receptores ACE2 presentes nos enterócitos do intestino, bem como nas bordas das artérias proximais e veias nos músculos lisos e arteriais (Hasöksüz; Kiliç; Saraç, 2020; Mönkemüller; Fry; Rickes, 2020). Essa ampla distribuição de receptores em diferentes tecidos sugere um potencial

tropismo sistêmico do SARS-CoV-2, o qual pode contribuir para a disseminação e patogênese multifacetada da COVID-19.

A etapa seguinte envolve o reconhecimento e a ligação do vírus ao receptor, mediados por um domínio de ligação (RBD) localizado na subunidade S1 da proteína Spike, permitindo ao vírus o acesso ao citosol da célula hospedeira (Hasöksüz; Kiliç; Saraç, 2020; Lan et al., 2020). A progressão da infecção prossegue com a fusão das membranas celular e viral, promovida pela segunda subunidade S2 da proteína Spike (Barnes et al., 2020), que atua como uma “haste” contendo elementos essenciais necessários para a fusão (Figura 4).

Figura 4 - Diagrama da proteína Spike do SARS-CoV-2, destacando suas subunidades.



Fonte: Baseado nos trabalhos de (Barnes et al., 2020).

Com a entrada do vírus na célula, inicia-se a sua transcrição e replicação, por meio da síntese contínua e descontínua de RNA, acompanhadas por sintomas leves e uma resposta inicial do sistema imunológico inato (Mousavizadeh; Ghasemi, 2021). A propagação do vírus no organismo é inicialmente limitada por macrófagos apresentadores de antígenos e células *Natural Killer* (NK). Durante a resposta imune inata, a síntese de

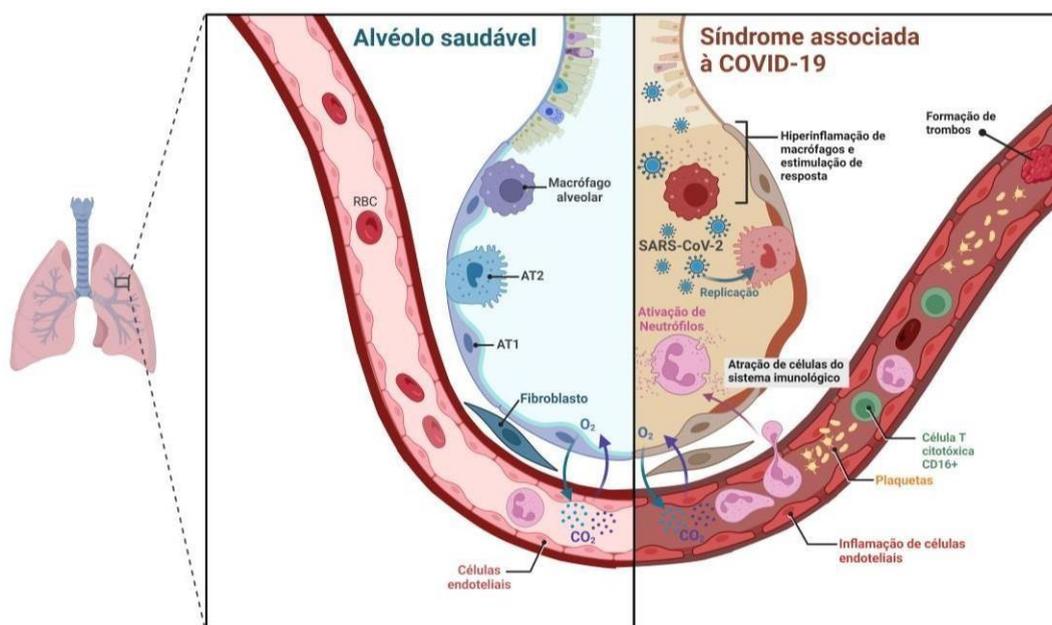
Interferons do tipo 1 é bloqueada pela proteína N do SARS-CoV-2, interferindo diretamente na supressão da fosforilação e na translocação nuclear de proteínas associadas a essa via de produção (Li et al., 2020).

A resposta imune adaptativa é mediada pelas células T, que, ao se diferenciarem em células Th1, desempenham um papel crucial na produção de interferons do tipo 1 (Kadowaki; Liu, 2002; Li et al., 2020). A ativação das células Th2 inicia a resposta das células B, que são dependentes das células T. Essas células B produzem anticorpos específicos, como o IgG anti-SARS-CoV-2, enquanto as células T citotóxicas trabalham na eliminação das células infectadas pelo vírus (Li et al., 2020). Caso o vírus não seja eliminado pelas respostas imunes inatas ou adaptativas, há o risco de disseminação para o trato respiratório inferior (Patel et al., 2020). Isso pode ocorrer por meio da inalação de partículas virais presentes no trato respiratório superior ou através da progressão gradual ao longo da árvore traqueobrônquica, assim como em outros coronavírus (Lima, Felicson Leonardo Oliveira et al., 2020; Patel et al., 2020).

2.2.2 Fase pulmonar

A segunda fase é marcada pela invasão do vírus nos tecidos pulmonares, desencadeando uma resposta inflamatória, danos teciduais e insuficiência respiratória (Harrison; Lin; Wang, 2020; Patel et al., 2020). Durante essa fase, o SARS-CoV-2 demonstrou infectar principalmente células alveolares do tipo 2 (AT2) em comparação com as células alveolares tipo 1 (AT1) (Huang et al., 2020). A infecção desencadeia um processo patológico complexo, resultando em danos significativos no epitélio e endotélio pulmonar. Inclui-se o vazamento de fluido para os alvéolos, desencadeando uma resposta imunológica e inflamatória desregulada. A presença do vírus atrai e ativa plaquetas, desencadeando uma cascata de coagulação que leva à formação de trombos (Harrison; Lin; Wang, 2020). Além disso, células do sistema imunológico, como monócitos e neutrófilos, são recrutadas para a área afetada, ampliando ainda mais a inflamação e a coagulação (Harrison; Lin; Wang, 2020). A ativação do sistema complemento induz células T CD16+ que, por sua vez, contribuem para a lesão das células endoteliais e a liberação de quimiocinas. Adicionalmente, células NK "armadas" estão associadas à forma grave da doença (Lamers; Haagmans, 2022). O resultado desse processo é um padrão focal de tecido pulmonar altamente inflamado e edemaciado, comprometendo significativamente a troca de oxigênio e levando ao desenvolvimento da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (ARDS) (Figura 5).

Figura 5 - Síndrome do desconforto agudo associado à COVID-19 em comparação com um alvéolo saudável.



Fonte: Adaptado de (Lamers; Haagmans, 2022).

Essa complexa interação entre o vírus e as células alveolares pode contribuir para as complicações pulmonares observadas durante a infecção grave por SARS-CoV-2, resultando em uma falha respiratória distintiva quando comparada aos casos de pneumonia bacteriana ou viral (Huang et al., 2020; Lamers; Haagmans, 2022). O aumento da permeabilidade endotelial e epitelial e o acúmulo de fluido, como o edema alveolar enriquecido com proteínas, interrompem a funcionalidade da barreira alveolar e do gradiente osmótico nos alvéolos (Dimbath et al., 2021), levando à hipóxia, diminuição da liberação de gás carbônico e redução do pH sanguíneo, o que pode culminar em falha respiratória aguda e, nos casos mais graves, em falência múltipla de órgãos (Bösmüller et al., 2021; Dimbath et al., 2021; Harrison; Lin; Wang, 2020).

2.2.3 Fase de hiperinflamação

A terceira e última fase da COVID-19 é marcada por um estado de hiperinflamação sistêmica, que pode resultar em danos a órgãos distantes do local inicial da infecção (Magadam; Kishore, 2020). Durante essa fase crítica, muitas vezes referida como uma "tempestade de citocinas", a resposta inflamatória do hospedeiro é exacerbada, desencadeando uma cascata de eventos imunológicos que podem levar à falência de múltiplos órgãos (Magadam; Kishore, 2020; Tang et al., 2020). Esse processo leva à liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6), fator

de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e interleucina-1beta (IL-1beta) (Leal *et al.*, 2013; Tang *et al.*, 2020). Essas moléculas são as responsáveis por ativar e recrutar células do sistema imunológico, como monócitos e neutrófilos, para o local da infecção e áreas afetadas. No entanto, o processo não se limita apenas ao local da infecção pulmonar inicial; a inflamação sistêmica pode afetar diversos órgãos, incluindo o coração, fígado, rins e sistema nervoso.

2.3 Impactos clínicos e imunológicos da COVID-19

Os eventos de transmissão da COVID-19 entre humanos foram confirmados com apresentações clínicas que variam de ausência de sintomas, passando por febre leve, tosse e dispneia (Shereen *et al.*, 2020). Em casos graves, a doença pode levar à pneumonia, falência respiratória, insuficiência de órgãos e, em alguns casos, à morte (Vabret *et al.*, 2020). Embora o SARS-CoV-2 não seja tão letal quanto outros coronavírus, como SARS-CoV e MERS-CoV (Guan *et al.*, 2020), a disseminação considerável da pandemia trouxe uma pressão tremenda e consequências desastrosas para a saúde pública e os sistemas médicos mundialmente.

Embora a maioria dos pacientes apresente sintomas respiratórios clássicos, como tosse, dor torácica e dispneia, cada vez mais relatos têm evidenciado uma ampla gama de manifestações clínicas associadas à resposta imune (Guan *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020). Distúrbios neurológicos tem sido observado em alguns pacientes, como epilepsia, convulsões, meningite, encefalite e síndrome de *Guillain-Barré* (Virani *et al.*, 2020), podendo ser resultado tanto da ação direta do vírus no sistema nervoso central como de respostas imunológicas exacerbadas, incluindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Distúrbios no paladar e olfato, muitas vezes relacionados à obstrução das fendas olfativas também têm sido relatados em diversos casos, podendo variar desde a perda parcial até a completa anosmia (perda do olfato) e ageusia (perda do paladar) (Cazzolla *et al.*, 2020). A correlação desses sintomas com a infecção um possível tropismo viral direto para as células epiteliais das vias aéreas superiores, afetando os receptores sensoriais relacionados ao olfato e ao paladar.

Variações incomuns de sintomas, muitas vezes ocorrendo de forma isolada, se apresentam como um risco de transmissão silenciosa da doença. Em tais casos, observa-se que a carga viral é semelhante tanto em indivíduos sintomáticos quanto assintomáticos, sugerindo correlações a nível de genótipo individual (Moghadas *et al.*, 2020). A

persistência dos sintomas após a recuperação da infecção, conhecida como “Covid longa”, demonstra a heterogeneidade da doença (Joshee; Vatti; Chang, 2022). É importante destacar que pacientes com infecção grave por COVID-19 têm maior propensão a desenvolver complicações adicionais. No entanto, a descrição detalhada da prevalência e características desses sintomas permanece restrita devido a dados insuficientes (Guan *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Lamers; Haagmans, 2022). A tabela a seguir resume as principais manifestações clínicas prolongadas observadas na literatura associadas à COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais sintomas prolongados associados à COVID-19 (Covid longa). A tabela faz um resumo sobre o sintoma, severidade, a duração em semanas e meses e observações.

| Sintoma | Severidade | Duração | Observações |
|---|-------------------------|-----------------------------|--|
| Fadiga | Mais severo em mulheres | Semanas a meses | Não informado |
| Confusão mental | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui “névoa cerebral”, dificuldade de memória |
| Dificuldade de memória | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui dificuldade de memória, confusão |
| Confusão | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui confusão, POTS |
| Taquicardia Postural Ortostática | Não informado | Não informado | Inclui fadiga, confusão mental, dispneia |
| Fraqueza | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui fraqueza, mal-estar geral |
| Mal-estar geral | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui mal-estar geral, concentração prejudicada |
| Concentração prejudicada | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui concentração prejudicada, falta de ar |
| Falta de ar | Variado | Até 9 meses após a infecção | Inclui falta de ar |

Fonte: Adaptado de (Paradowska-Nowakowska *et al.*, 2023; Sandler *et al.*, 2021).

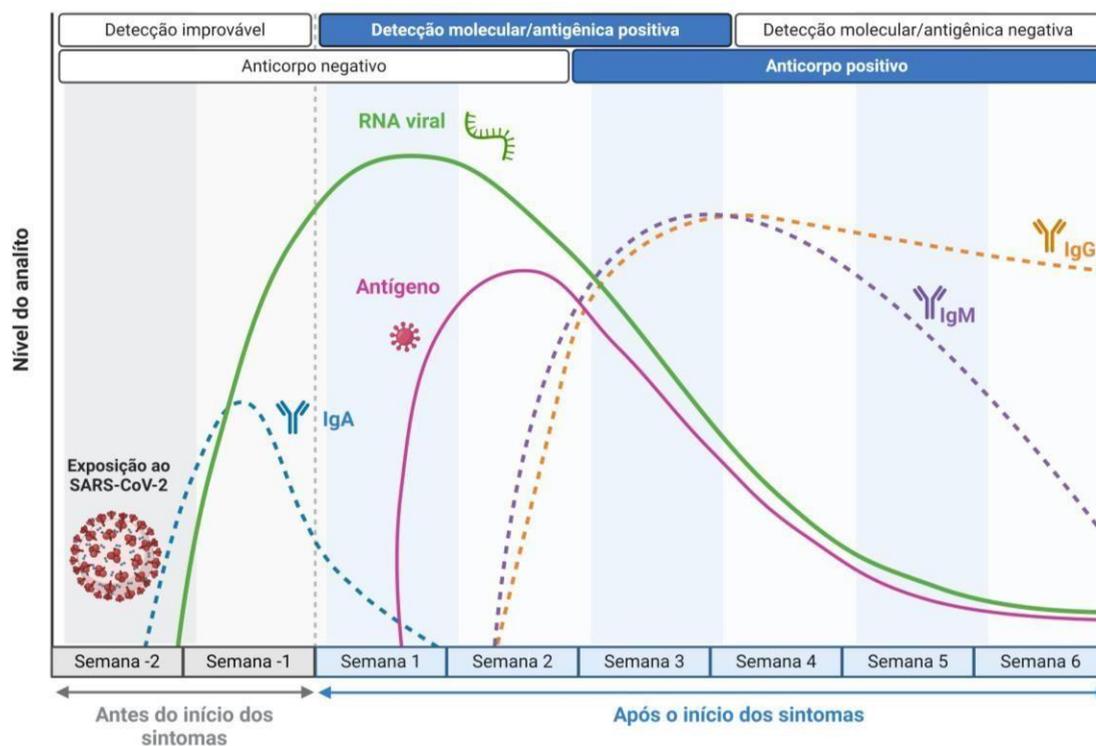
2.3.1 Anticorpos neutralizantes

Os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas, são proteínas de defesa produzidas pelo sistema imunológico em resposta à presença de espécies moleculares de origem biológica, ou antígenos, como o SARS-CoV-2 (Janeway, 1993). Existem cinco classes principais, ou isotipos, de anticorpos: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. Cada uma dessas classes possui funções específicas e características distintas (Schroeder;

Cavacini, 2010). Para casos de infecção pelo SARS-CoV-2, destaca-se os anticorpos IgM, sendo os primeiros a serem produzidos em resposta a infecção e frequentemente associados à fase inicial da resposta imunológica (Keyt *et al.*, 2020). Os anticorpos IgG, por outro lado, são os mais abundantes no sangue e nos tecidos, e são responsáveis pela imunidade de longo prazo (Bournazos; Ravetch, 2017).

Enquanto a IgM é a primeira imunoglobulina a ser produzida, com detecção a partir da segunda semana de início dos sintomas da COVID-19 e pico na terceira semana, seguido de diminuição gradual, a IgG possui seus níveis estabilizados apenas a partir da quarta semana do início da infecção, podendo perdurar por até quatro meses ou mais (Chen, Mengyu *et al.*, 2021) (Figura 6).

Figura 6 - Janela de detecção de anticorpos anti-SARS-CoV-2, antígeno e RNA viral.



Fonte: Adaptado de (Qi *et al.*, 2022).

2.3.2 Diagnóstico por imunoensaios

Os imunoensaios diagnósticos, comumente conhecidos como testes sorológicos ou testes rápidos de anticorpos, operam através de uma detecção indireta de IgM e IgG anti-SARS-CoV-2 presentes no sangue venoso do paciente (Shastri *et al.*, 2019). A maioria dos ensaios comerciais disponíveis detectam anticorpos anti-S e anti-N de SARS-

CoV-2, por meio de ensaios imunofluorescentes, quimioluminescentes, ELISA (do inglês “*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*”) ou imunocromatográficos acoplados a dispositivos portáteis de fluxo lateral (Premraj *et al.*, 2020).

Com o advento da vacinação, os imunoenaios por IgG, principalmente o anti-S, se tornaram métodos eficazes de detecção da resposta sorológica da população após a imunização contra o SARS-CoV-2 (Grupel *et al.*, 2021). Esses testes permitem monitorar a proporção de indivíduos que desenvolvem uma resposta imunológica adequada contra o vírus (Lo Sasso *et al.*, 2021). Além disso, eles também auxiliam na identificação de grupos de risco que podem permanecer suscetíveis à infecção, apesar da vacinação, possibilitando estratégias de reforço ou medidas de proteção adicionais, permitindo a vigilância e o controle contínuo da pandemia, além de contribuir para a tomada de decisões informadas em saúde pública.

2.4 Fatores preditivos associados a diferentes respostas da COVID-19

Fatores preditivos são características, condições ou variáveis que podem ser usadas para prever ou estimar o resultado futuro de uma determinada situação, evento ou condição (Saldanha Menna Barreto, 2007). Em outras palavras, são indicadores que fornecem informações sobre a probabilidade ou tendência de um resultado específico ocorrer com base em dados observados ou características conhecidas. Esses fatores quando utilizados na investigação de potenciais resultados clínicos, auxiliam na tomada de decisão, planejamento estratégico e avaliação de riscos (Simms; Barraclough; Govindan, 2013).

2.4.1 Perfil demográfico

Desde o início da pandemia, ficou claro que pacientes com idade avançada estão em maior risco de desenvolver formas graves da doença (Gruzieva; Antonyuk, 2023; Xing *et al.*, 2023). Isso se deve em parte ao enfraquecimento do sistema imunológico e à presença de condições médicas subjacentes mais comuns nessa faixa etária (Wei *et al.*, 2023).

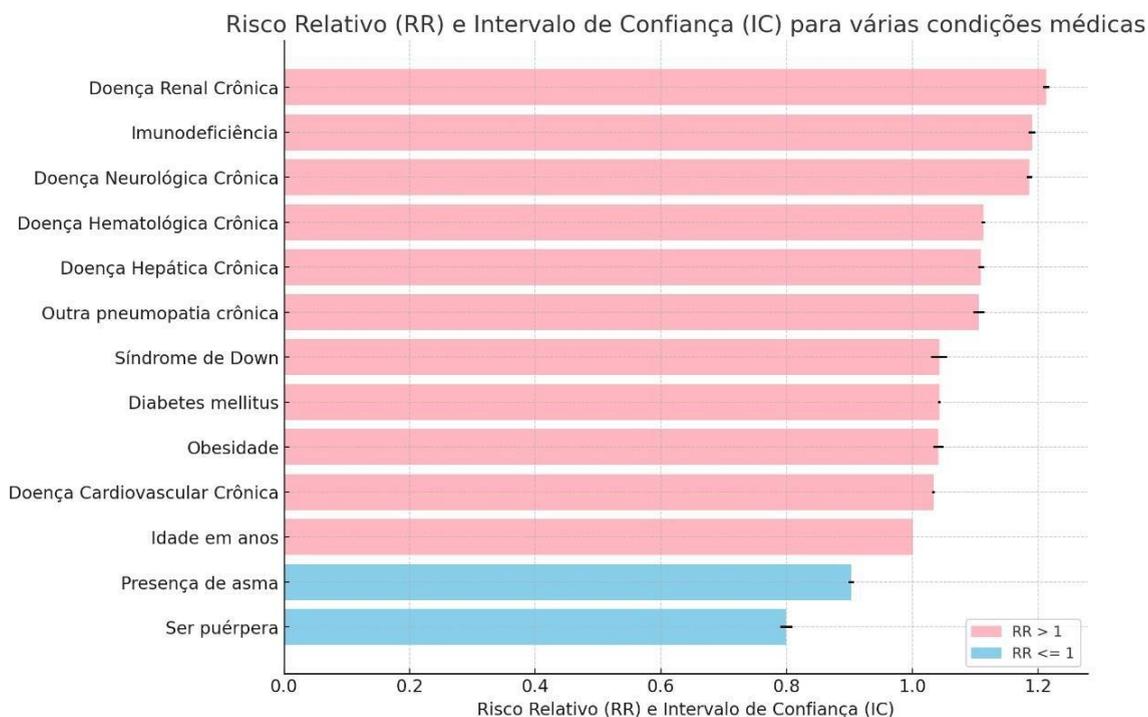
Em algumas regiões, dados sugerem que certos grupos étnicos têm maior probabilidade de desenvolver formas graves da doença. Isso pode ser atribuído a uma série de fatores, incluindo disparidades socioeconômicas, acesso diferenciado aos cuidados de saúde e predisposição genética (Platt; Warwick, 2020). Pessoas de áreas com condições socioeconômicas desfavoráveis, incluindo pobreza, habitação superlotada e

acesso limitado aos serviços de saúde de qualidade e maior exposição a condições ambientais desfavoráveis, estão entre os mais afetados (Pereira; Oliveira, 2020).

2.4.2 Fatores de risco

A diversidade de manifestações clínicas da COVID-19 frequentemente se deve a fatores de risco, aumentando a suscetibilidade de certos grupos populacionais a complicações graves da doença, o que pode resultar em prolongados períodos de internação e recuperação. De acordo com dados do OpenDataSUS sobre síndromes respiratórias graves (<https://opendatasus.saude.gov.br>), certas condições demonstraram uma associação significativa com casos e internações por COVID-19. Entre elas, a "Doença Renal Crônica" destacou-se como a mais impactante, seguida por "Imunodeficiência", "Doença Neurológica Crônica", "Doença Hematológica Crônica" e "Doença Hepática Crônica" (Figura 7).

Figura 7 – Risco relativo e intervalo de confiança dos principais fatores de risco associados ao tempo de internação por COVID-19.



Fonte: Elaborado pelo autor a partir dos dados do OpenDataSUS SRAG (<https://opendatasus.saude.gov.br>).

2.4.2.1 Doença renal crônica

A Doença Renal Crônica (DRC) é uma condição de saúde complexa e debilitante, na qual os rins gradualmente perdem sua capacidade de funcionar adequadamente ao

longo do tempo (Garcia-Garcia *et al.*, 2015). Pacientes com essa condição enfrentam desafios específicos que os tornam mais suscetíveis a complicações graves associadas às síndromes respiratórias, devido à deterioração da função renal, podendo resultar em uma série de alterações no sistema imunológico (Adapa *et al.*, 2020; Iseki *et al.*, 2008). Pacientes com essa condição frequentemente sofrem de comorbidades associadas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, que também são fatores de risco conhecidos para casos graves de COVID-19 (Adapa *et al.*, 2020).

A relação entre a DRC e a COVID-19 não é apenas bidirecional, mas também se agrava mutuamente. A infecção pelo SARS-CoV-2 pode desencadear uma resposta inflamatória sistêmica, resultando em lesão renal aguda (LRA) em pacientes com DRC pré-existente (Chen, Junzhe *et al.*, 2021). Esta complicação, conhecida como síndrome da lesão renal aguda associada à COVID-19 (*COVID-19-associated acute kidney injury - AKI*), pode levar a uma rápida deterioração da função renal e aumentar significativamente o risco de mortalidade. A terapia médica e as medidas de controle da COVID-19 podem apresentar desafios adicionais para esses pacientes. Alguns medicamentos usados no tratamento da COVID-19, como os antivirais e corticosteroides, podem ter efeitos adversos nos rins (Benedetti *et al.*, 2020; Zadeh *et al.*, 2021), exacerbando ainda mais a disfunção renal em pacientes com DRC.

O diagnóstico precoce da doença renal crônica é crucial para retardar sua progressão e melhorar os resultados clínicos dos pacientes. Uma abordagem comum envolve a avaliação da função renal por meio de testes laboratoriais, como a medição da taxa de filtração glomerular (TFG) e a quantificação da Albuminúria (Garcia-Garcia *et al.*, 2015). Além disso, a presença de albumina na urina, mesmo em quantidades mínimas (microalbuminúria), é um biomarcador precoce de lesão renal e um importante indicador de risco cardiovascular em pacientes com DRC (Garcia-Garcia *et al.*, 2015).

A determinação dos níveis de creatinina sérica é rotineiramente utilizada na avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG). Embora sua sensibilidade seja limitada em estágios iniciais da doença, a TFG é considerada o melhor índice geral da função renal (Bragadottir; Redfors; Ricksten, 2013). A creatinina, por ser um produto residual do metabolismo muscular, tem sua concentração no sangue influenciada por diversos fatores, incluindo idade, sexo, massa muscular e dieta. Na prática, a TFG é frequentemente estimada a partir do nível de creatinina sérica usando uma equação como a Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) ou fórmula de *Cockcroft-Gault*:

$$\text{Depuração (mL/min)} = \frac{(140 - \text{idade (anos)}) * \text{peso (kg)} * 1,23}{\text{creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})} \quad (2.4)$$

Biomarcadores mais recentes, como a cistatina C e a beta-2 microglobulina, têm demonstrado promessa na detecção precoce de disfunção renal e na predição de progressão da DRC (Lopez-Giacoman, 2015). Além disso, a pesquisa continua a explorar novos marcadores moleculares e genéticos que podem oferecer *insights* adicionais sobre a fisiopatologia e o prognóstico da doença.

2.4.2.2 *Imunodeficiências*

As Imunodeficiências são um grupo de doenças genéticas que afetam o sistema imunológico na forma de Imunodeficiências primárias (IDPs) ou condições nas quais o sistema imunológico é comprometido como resultado de outros fatores na forma de Imunodeficiências secundárias (IDSs), resultando em uma incapacidade do organismo de combater eficazmente infecções (Chapel *et al.*, 2014).

De acordo com o relatório da União Internacional de Sociedades Imunológicas, os distúrbios de IDPs englobam mais de 404 doenças diferentes e constituem um espectro de mais de 430 defeitos genéticos incomuns a maior parte dos pacientes. A prevalência global desses distúrbios é aproximadamente de 1 em 10.000 nascidos vivos, embora seja observada uma taxa significativamente maior entre populações com alta consanguinidade ou que são geneticamente isoladas (Cooper, 2003; Notarangelo, 2010). Estudos indicam que esses distúrbios são frequentemente subdiagnosticados e subnotificados, levando a uma provável subestimação de sua verdadeira incidência, o que pode ocultar o alcance total do problema e indicar que as IDPs podem ser mais comuns do que se pensava inicialmente (Boyle; Buckley, 2007). As IDSs englobam uma variedade de estados em que a resposta imunológica é adversamente afetada por fatores externos, aumentando assim o risco de infecções (Chinen; Shearer, 2010). Esses estados podem resultar de uma variedade de condições, como tratamento com glucocorticoides e drogas imunomoduladoras, cirurgia e trauma, condições ambientais extremas e infecções crônicas, como aquelas causadas pelo HIV. A causa mais comum de imunodeficiência é a desnutrição, afetando muitas comunidades ao redor do mundo com acesso restrito a recursos alimentares (Lvers *et al.*, 2009).

Com os avanços significativos na genética molecular e imunologia, tornou-se possível identificar um número crescente de genes responsáveis pelas diferentes

apresentações das IDPs e condições características para IDSs, conseqüentemente aprimorando nossa compreensão da fisiopatologia dessas condições (Ballow *et al.*, 2009). Grande parte das IDPs são distúrbios monogênicos, seguindo uma herança mendeliana simples, o que permitiu avanços substanciais na elucidação dos mecanismos subjacentes (Notarangelo, 2010). No entanto, algumas formas de imunodeficiências têm uma origem poligênica mais complexa, envolvendo múltiplos genes e fatores ambientais (Cooper, 2003). Atualmente, os testes diagnósticos envolvem ensaios de proliferação de linfócitos, citometria de fluxo, medição dos níveis séricos de imunoglobulina, avaliação dos títulos séricos de anticorpos específicos em resposta aos antígenos vacinais, ensaios de função de neutrófilos, ensaios de estimulação para respostas de citocinas e estudos de complemento (McCusker; Upton; Warrington, 2018). Outras análises empregadas envolvem ensaios de expressão de proteínas codificadas por genes específicos, bem como painéis de marcadores genéticos e imunogenéticos associados, proporcionando uma abordagem mais abrangente e eficiente no diagnóstico (Notarangelo, 2010).

Devido ao elevado custo e difícil acesso, o uso de biomarcadores específicos e testes moleculares se apresentam como um desafio limitante para a detecção de novos casos (Boyle; Buckley, 2007; Poddighe; Capittini, 2021). Dessa forma, dez sinais de alerta foram sugeridos pela *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) (McCusker; Upton; Warrington, 2018), para aumentar a conscientização sobre esses distúrbios e auxiliar seu diagnóstico indireto tanto de IDPs como IDSs (Eldeniz *et al.*, 2022) (Tabela 2). De forma geral, caso o paciente possua dois ou mais sinais de alerta, há a possibilidade de imunodeficiência.

Tabela 2 - 10 sinais de alerta da Fundação *Jeffrey Modell* para imunodeficiência.

| Sinais de alerta |
|--|
| Dois ou mais meses de uso de antibióticos com pouco efeito |
| Abcessos recorrentes e profundos na pele ou em órgãos |
| Falha quando criança em ganhar peso ou crescer normalmente |
| Candidíase persistente na boca ou infecção fúngica na pele |
| Necessidade de antibióticos intravenosos para eliminar infecções |
| Duas ou mais infecções profundas, incluindo septicemia |
| Histórico familiar de imunodeficiência |
| Quatro ou mais novas infecções de ouvido em um único ano |
| Duas ou mais infecções graves na face em um único ano |
| Duas ou mais pneumonias em um único ano |

Fonte: (McCusker; Upton; Warrington, 2018).

2.4.2.3 Doença neurológica crônica

Doenças neurológicas crônicas (DNC) abrangem uma ampla gama de condições, incluindo doenças neurodegenerativas, distúrbios neuromusculares, epilepsia, esclerose múltipla e outras afecções do sistema nervoso central e periférico (Borsook, 2012; Mcgeer *et al.*, 1991). Esses pacientes enfrentam desafios únicos que os colocam em maior risco de complicações graves quando infectados pelo SARS-CoV-2 (Balcom; Nath; Power, 2021). Uma das preocupações fundamentais é a possível vulnerabilidade do sistema nervoso à infecção pelo vírus. Estudos têm demonstrado que o SARS-CoV-2 pode invadir o sistema nervoso central através de múltiplos mecanismos, incluindo disseminação hematogênica, invasão direta e inflamação sistêmica (Jha *et al.*, 2021). Isso pode desencadear uma resposta inflamatória no cérebro, resultando em complicações neurológicas agudas, como encefalopatia, acidente vascular cerebral e síndrome de *Guillain-Barré*, além de exacerbar sintomas de doenças neurológicas preexistentes (Virani *et al.*, 2020).

Pacientes com DNC muitas vezes apresentam comorbidades significativas, como doenças cardiovasculares, diabetes e obesidade (Balakumar; Maung-U; Jagadeesh, 2016), que são fatores de risco conhecidos para casos graves de COVID-19. Essas condições podem comprometer ainda mais a saúde geral dos pacientes e aumentar sua suscetibilidade a complicações respiratórias e cardiovasculares associadas à infecção por COVID-19. A interação entre a COVID-19 e as doenças neurológicas crônicas também pode influenciar o manejo clínico desses pacientes. O uso de certos medicamentos para o tratamento, como corticosteroides e anticoagulantes, também pode requerer ajustes na terapia existente para controlar os sintomas da doença neurológica e evitar potenciais interações medicamentosas (Li *et al.*, 2020).

2.4.2.4 Doenças hematológicas

As doenças hematológicas englobam uma variedade de distúrbios, como anemias, distúrbios de coagulação e doenças malignas do sangue (Foley; Mackey, 2009). Em pacientes com doenças hematológicas, a imunossupressão causada por certos distúrbios ou tratamentos, como quimioterapia ou transplante de células-tronco hematopoéticas, pode comprometer a capacidade do organismo de combater infecções virais (Dieterich; Spivak, 2003; Schmidt, 2018), aumentando o risco de progressão para formas graves de COVID-19 (Singh Rahi *et al.*, 2021). Distúrbios da coagulação sanguínea, como trombofilias hereditárias ou adquiridas, podem predispor a complicações

tromboembólicas associadas à COVID-19, como trombose venosa profunda, embolia pulmonar e coagulação intravascular disseminada (CID) (Singh Rahi *et al.*, 2021).

Alguns exames laboratoriais específicos, como o exame de hemograma completo (CBC), pode fornecer informações sobre o número e a forma das células sanguíneas, biomarcadores muitas vezes capazes de predizer sintomas complexos e mortalidade por COVID-19 (Bellan *et al.*, 2021).

2.4.2.5 Doenças hepáticas

As doenças hepáticas incluem hepatite crônica, cirrose e esteatose hepática não alcoólica (NASH), condições médicas que afetam o funcionamento normal do fígado (Williams, 2006). Pacientes afetados com doenças hepáticas autoimunes (AILDs) aparentemente apresentam o mesmo risco de desenvolver casos mais graves de COVID-19, independentemente da etiologia. No entanto, o uso de imunossupressores em doentes com AILDs parece estar correlacionado à gravidade da COVID-19 (Floreani; De Martin, 2022). A disfunção hepática subjacente pode influenciar o metabolismo e a eliminação de medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, como antivirais e corticosteroides (Wu *et al.*, 2020). Nesses casos, é crucial considerar ajustes na terapia farmacológica e realizar um monitoramento cuidadoso da função hepática para evitar complicações e garantir a eficácia do tratamento.

Os exames de Transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), também conhecidos como Alanina aminotransferase (ALT) e Aspartato aminotransferase (AST), respectivamente, são biomarcadores na forma de enzimas encontradas no fígado, frequentemente utilizados no diagnóstico e na avaliação de doenças hepáticas.

2.4.3 Vacinação

As vacinas podem ser definidas como imunizantes constituídos por agentes patogênicos ou seus derivados, capazes de estimular a produção de anticorpos neutralizantes específicos. De forma que quando o organismo é exposto ao patógeno alvo, a memória imunológica é ativada e a resposta imune ocorre com mais rapidez, prevenindo ou atenuando o surgimento da patologia (Delany; Rappuoli; De Gregorio, 2014; Plotkin, 2005). A vacinação representa a principal estratégia farmacológica existente contra doenças infecciosas virais (Meganck; Baric, 2021). Sua importância transcende o âmbito individual, estendendo-se às comunidades e à sociedade como um todo (Huisman *et al.*,

2009; Laurent-Ledru; Thomson; Monsonogo, 2011; Meganck; Baric, 2021). Ao fortalecer o sistema imunológico, as vacinas não apenas previnem enfermidades, mas também mitigam sua propagação, reduzindo significativamente a incidência e gravidade de surtos epidêmicos, assim como sua continuidade (Schwartz; Gellin, 2005; Williams *et al.*, 2021).

A emergência global causada pela pandemia da COVID-19 desencadeou um esforço na comunidade científica internacional. A convergência de recursos globais, aliada ao avanço de tecnologias de vanguarda, possibilitou o ágil desenvolvimento de múltiplas vacinas contra o vírus (Ndwandwe; Wiysonge, 2021).

Em 31 de dezembro de 2020, a OMS concedeu autorização de uso emergencial à vacina *Comirnaty BNT162b2*, desenvolvida pelo laboratório Pfizer-BioNTech e o grupo Fosun Pharma, para o combate da COVID-19. Esta vacina inovadora utiliza a tecnologia baseada em RNA mensageiro (mRNA), visando a proteína Spike do vírus SARS-CoV-2, o que representa um marco significativo na luta contra a pandemia (Dighriri *et al.*, 2022). Desde então, outras vacinas também tiveram seu uso aprovado pela OMS, como: i) vacinas baseadas em vetor viral; ii) vacinas baseadas em vírus inativado; iii) Vacinas baseadas em DNA e RNA e iv) vacinas de subunidade proteica com adjuvante (Ndwandwe; Wiysonge, 2021) (Tabela 3).

A vacina bivalente contra a Covid-19 surge como uma resposta à rápida evolução do vírus SARS-CoV-2 e às preocupações crescentes com variantes altamente mutantes, como a Ômicron (Chalkias *et al.*, 2022).. Desenvolvida pela Pfizer-BioNTech e Moderna, esta vacina combina elementos direcionados tanto à cepa ancestral do vírus quanto à variante BA.1, especificamente adaptada para enfrentar as mutações preocupantes encontradas nessa nova cepa (Offit, 2023).

Tabela 3 - Características das vacinas contra a COVID-19. Na tabela destaca-se o desenvolvedor (es) responsável (is) pela fabricação da vacina, a descrição do tipo e funcionamento, o número de doses necessárias e se foi aplicada no Brasil.

| Desenvolvedor | Descrição da plataforma | Número de doses | Aplicada no Brasil? |
|--|--------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Inovio (Farmacêutica + Instituto Internacional de Vacinas + Advaccine (Suzhou) Biofarmacêutica Co.) | Vetor viral | 2 | Não |
| ReiThera + Leukocare + Univercells | Vetor viral | 1 | Não |
| Instituto de Pesquisa Gamaleya; Ministério da Saúde da Federação Russa | Vetor viral | 2 | Não |
| Farmacêutica Janssen | Vetor viral | 1-2 | Janssen |
| AstraZeneca + Universidade de Oxford | Vetor viral | 1-2 | Astrazeneca |
| CanSino Biological Inc. + Instituto de Biotecnologia de Pequim | Vetor viral | 1 | Não |
| AnGes + Takara Bio + Universidade de Osaka | Baseada em DNA | 2 | Não |
| Zydus Cadila | Baseada em DNA | 3 | Não |
| CureVac AG | Baseada em RNA | 2 | Não |
| Academia de Ciências Militares (AMS) + Walvax Biotechnology + Suzhou Abogen Biosciences | Baseada em RNA | 2 | Não |
| Moderna + Instituto Nacional de Alergia e doenças infecciosas (NIAID) | Baseada em RNA | 2 | Não |
| Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma | Baseada em RNA | 2 | Pfizer |
| Medicago Inc. | Partícula semelhante ao vírus | 2 | Não |
| Shifa Pharmed Empresa Industrial | Vírus inativado | 2 | Não |
| Sinopharm + China Grupo Nacional de Biotecnologia + Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Pequim | Vírus inativado | 2 | Coronavac |
| Instituto de Biologia Médica + Academia Chinesa de Ciências Médicas | Vírus inativado | 2 | Não |
| Instituto de Pesquisa para Problemas de Segurança Biológica, República do Cazaquistão | Vírus inativado | 2 | Não |
| Bharat Biotecnologia Internacional Limitada | Vírus inativado | 2 | Não |
| Companhia de Produtos Biológicos de Shenzhen Kangtai | Vírus inativado | 2 | Não |
| Valneva (Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde do Reino Unido) | Vírus inativado | 2 | Não |
| Companhia de Pesquisa e Desenvolvimento Sinovac | Vírus inativado | 2 | Não |
| Biofarmacêutica Anhui Zhifei Longcom + Instituto de Microbiologia, Academia Chinesa de Ciências | Subunidade proteica | 2-3 | Não |
| Sanofi Pasteur + GSK | Subunidade proteica | 2 | Não |
| Instituto Finlay de Vacinas | Subunidade proteica | 2 | Não |
| Instituição Federal de Pesquisa Orçamentária; Centro Estadual de Pesquisa em Virologia e Biotecnologia | Subunidade proteica | 2 | Não |
| Centro de Engenharia Genética e Biotecnologia (CIGB) | Subunidade proteica | 3 | Não |
| Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax | Subunidade proteica | 2 | Não |
| CSL Ltd. + Seqirus + Universidade de Queensland | Subunidade proteica | 2 | Não |
| Vaxxinity | Subunidade proteica | 2 | Não |

Fonte: Adaptado de (Ndwandwe; Wiysonge, 2021).

2.4.4 Exposição ao vírus

O nível de exposição ao vírus, incluindo a quantidade que uma pessoa é inicialmente exposta e a duração da exposição, é um fator crucial na determinação da gravidade da COVID-19. Há uma correlação positiva entre a quantidade de vírus presente no organismo e sua transmissibilidade, principalmente em pacientes com idade avançada, que apresentam em média uma maior carga viral, obtida após diagnóstico por RT-qPCR (Dadras *et al.*, 2022; Shenoy, 2021). A carga viral elevada está associada a níveis aumentados de marcadores inflamatórios, contribuindo para um estado hiperinflamatório e infecção grave. No entanto, os dados exibem heterogeneidade entre amostras e fases da doença, exigindo interpretação cautelosa (Shenoy, 2021).

A tendência de indivíduos expostos múltiplas vezes ao SARS-CoV-2 desenvolverem sintomas mais graves da COVID-19 pode depender de vários fatores, incluindo a intensidade e a duração de cada exposição, bem como a resposta imunológica do indivíduo (Porter *et al.*, 2022). Pela lógica, exposições múltiplas resultam em uma carga viral cumulativa mais alta, o que pode aumentar o risco de desenvolver sintomas graves da doença (Shenoy, 2021). Se uma pessoa é exposta repetidamente ao vírus em ambientes onde a transmissão é frequente e intensa, isso pode sobrecarregar o sistema imunológico e aumentar a probabilidade de complicações.

2.5 Cenário pandêmico da COVID-19 no Brasil e Ceará

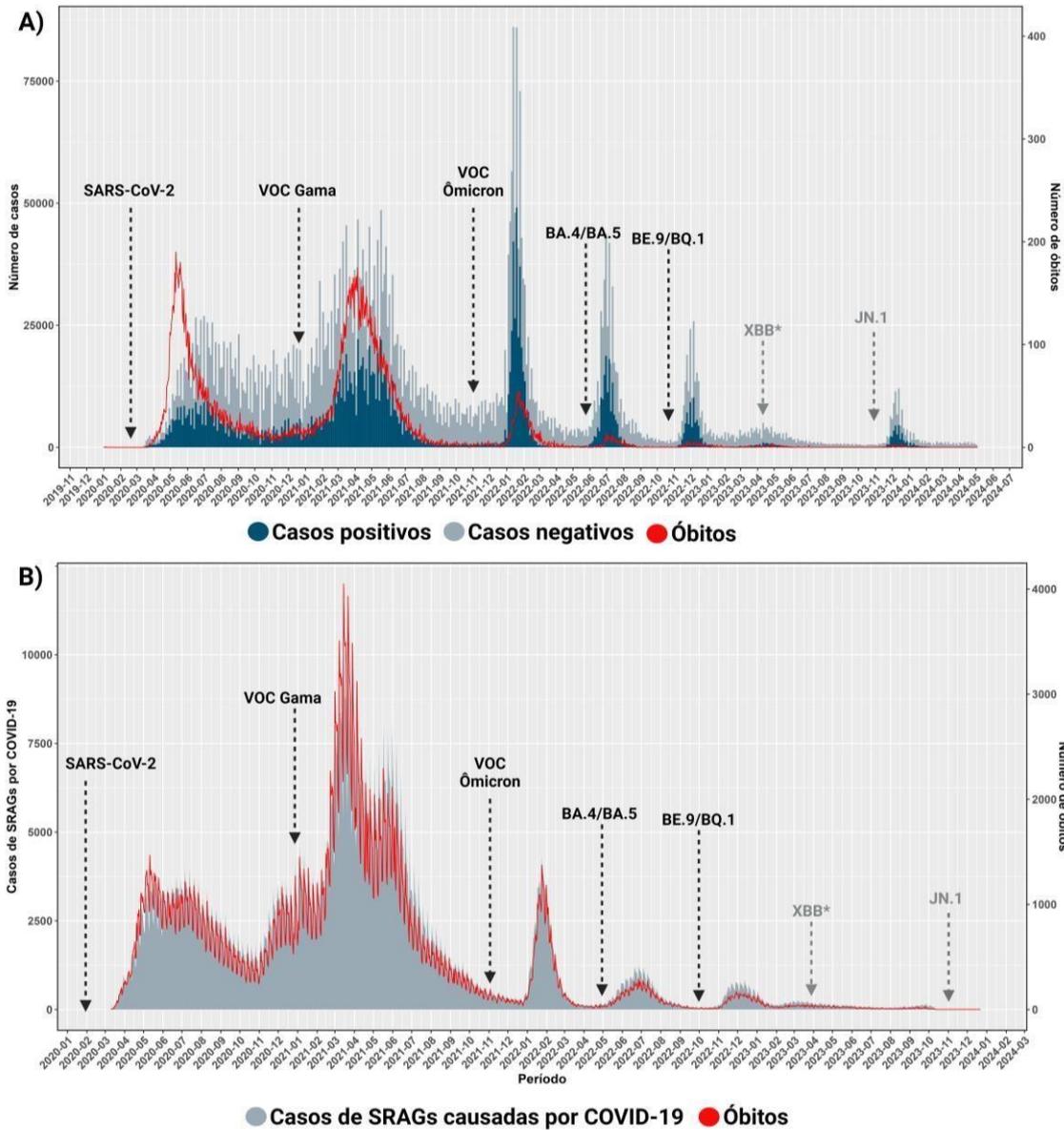
A COVID-19 chegou ao Brasil em 25 de fevereiro de 2020, quando o Ministério da Saúde confirmou o primeiro caso da doença, um homem brasileiro, de 61 anos, que viajou de 9 a 20 de fevereiro de 2020 para a Lombardia, norte da Itália, onde estava ocorrendo um surto significativo (Rodriguez-Morales *et al.*, 2020). Em março de 2020 a região Nordeste já contava com mais de 20 casos notificados, momento em que o Governo do estado do Ceará, através dos Decretos nº 33.510, de 16 de março de 2020 e o de nº 33.519, de 19 de março de 2020, se tornou o primeiro estado brasileiro a sinalizar “estado de emergência”, visando conter a propagação da doença (Lima, Danilo Lopes Ferreira *et al.*, 2020).

2.5.1 Número de casos e óbitos

De 2020 a 2024, o estado do Ceará enfrentou seis ondas pandêmicas devido primariamente à chegada de variantes de preocupação e suas sublinhagens altamente

transmissíveis e de elevado impacto, resultando em um aumento significativo no número de casos, aumento do internações e óbitos (Celaschi, 2020) (Figura 8).

Figura 8 - Morbidade, hospitalizações e mortalidade por COVID-19 no Ceará registrados pelo IntegraSUS (A) e OpendataSUS (B) durante o período de circulação do SARS-CoV-2 (janeiro de 2020 a abril de 2024), destacando as ondas pandêmicas geradas pelas principais variantes.



Fonte: Desenvolvido pelo autor, utilizando os dados do IntegraSUS (<https://integrasus.saude.ce.gov.br/>) e DataSUS (<https://opendatasus.saude.gov.br/>)

O primeiro aumento significativo no número de casos por COVID-19 ocorreu em março de 2020, desencadeando duas ondas pandêmicas distintas de infecção e mortalidade no estado do Ceará. Estes eventos, que se estenderam de março a meados de outubro de 2020 e de final de janeiro a agosto de 2021, representaram períodos de intensa

atividade viral e consequente impacto sobre os indicadores de saúde pública. Caracterizadas por uma elevação acentuada do número de óbitos, as primeiras ondas se destacaram como os episódios de maior letalidade registrados na região.

A origem do primeiro evento pode ser atribuída à introdução do vírus SARS-CoV-2 no estado durante o segundo semestre de 2020. A disseminação inicial do vírus, cujas causas podem incluir fatores epidemiológicos e comportamentais, resultou em uma rápida propagação da doença e na emergência de uma crise sanitária de magnitude sem precedentes. Por sua vez, a segunda onda, foi possivelmente impulsionada pela evolução natural da variante de preocupação (do inglês Variant Of Concern, VOC) Gama (P.1-like), originada no estado do Amazonas (Naveca *et al.*, 2021) e posteriormente disseminada no território cearense. Apesar da introdução da variante Delta (B.1.617.2-like) no final de julho de 2021, originada da Índia e importada possivelmente de passageiros do Rio de Janeiro (Arantes *et al.*, 2022), o impacto imediato sobre o número de casos não foi evidente.

Posteriormente, a introdução da variante Ômicron (BA.1-like), originária da África do Sul (Sun *et al.*, 2022) e suas posteriores sublinhagens, emergiram como os principais fatores das ondas subsequentes de infecção. Estes eventos, observados em janeiro de 2022, junho de 2022, dezembro de 2022 e dezembro de 2024, caracterizaram-se por um aumento exponencial no número de casos, seguido por um declínio rápido. Embora tenham gerado um impacto significativo sobre a morbidade, os efeitos sobre a mortalidade foram relativamente menores em comparação com as ondas anteriores.

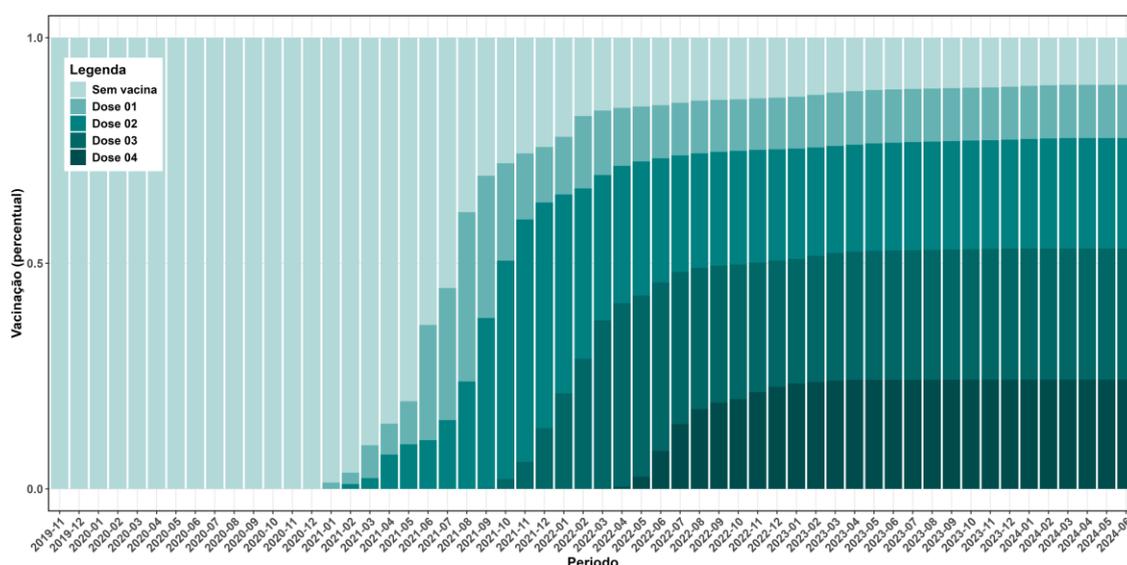
2.5.2 Campanhas de imunização

No Brasil, a campanha de imunização contra a COVID-19 teve seu início no primeiro semestre de 2021, sendo implementada de maneira progressiva e estratégica. A priorização inicial foi dada aos profissionais de saúde que atuaram na linha de frente do combate à pandemia, seguido por indivíduos em situação de maior vulnerabilidade devido à presença de comorbidades e posteriormente por faixas etárias, seguindo uma ordem decrescente. Essa abordagem visa maximizar o impacto da vacinação na redução da morbidade e mortalidade causadas pela doença, ao mesmo tempo em que busca promover a equidade no acesso às vacinas (Moore *et al.*, 2021).

No Ceará, a vacinação contra a COVID-19 teve início em 18 de janeiro de 2021, seguindo o Plano Nacional de Imunização (PNI) do Ministério da Saúde. Nesta data, o

estado começou a aplicar as primeiras doses da vacina *Coronavac*, desenvolvida pelo laboratório chinês Sinovac em parceria com o Instituto Butantan (Alencar et al., 2021). Este foi um marco importante na luta contra a pandemia no estado e em todo o Brasil. De acordo com informações do LocalizaSUS, em junho de 2021, mais de 25% da população do Ceará já havia recebido pelo menos uma dose da vacina. Até agosto do mesmo ano, esse número aumentou para 50%, com quase 25% da população tendo recebido a dose de reforço. Esses dados são relevantes para entender por que, entre agosto e dezembro de 2021, o Ceará não experimentou uma onda significativa da pandemia, mesmo com a presença da variante Delta. Além disso, em 2022, apesar do surgimento da variante Ômicron e do aumento acentuado de casos, não houve uma crise no número de óbitos, o que pode ser atribuído ao progresso na imunização com as doses adicionais (Figura 9).

Figura 9 - Imunização vacinal da população do Ceará por percentual de doses aplicadas ao longo dos meses.



Fonte: Desenvolvido pelo autor, utilizando os dados do LocalizaSUS (<https://infoms.saude.gov.br/>).

2.6 Modelos de predição da resposta à COVID-19

A capacidade de prever a resposta à COVID-19 utilizando características e parâmetros muitas vezes simples tem se mostrado uma abordagem promissora em inúmeros trabalhos. Modelos estatísticos mais avançados foram e estão sendo desenvolvidos e aplicados em diferentes áreas para realizar múltiplas tarefas de maneira mais simples, seja a previsão de cenários ou o estabelecimento de parâmetros capazes de segregar grupos e orientar medidas de prevenção. Através da avaliação de citocinas e subpopulações de células imunes, foi possível identificar, por algoritmos de aprendizado,

características distintivas associadas à gravidade da doença e à persistência dos sintomas pós-agudos (Patterson et al., 2021). Outros trabalhos usufruem da abordagem para determinar os melhores subconjuntos de características em células do sistema de defesa relacionadas à resposta imune inata à COVID-19 (Li et al., 2022). Metodologias estas que podem ser aplicadas em contextos futuros para a predição da resposta a outros patógenos emergentes e orientação de medidas de saúde coletiva (Malki et al., 2021).

2.6.1 Métricas de classificação

Algoritmos de *Machine Learning* (ML) podem ser aplicados em um determinado contexto para auxiliar na compreensão de como múltiplas variáveis se relacionam e contribuem para uma mesma resposta, através do treino utilizando dados reais robustos e previamente coletados (Habeheh; Gohel, 2021; Mahesh, 2018). As métricas para classificação desses modelos são fundamentais para avaliar sua performance e eficácia. Diferentes métricas fornecem perspectivas variadas sobre o desempenho, o que é crucial para selecionar o modelo mais adequado para uma aplicação específica (Palacio-Niño; Berzal, 2019). Em práticas avançadas de ML, frequentemente é necessário utilizar múltiplas métricas para obter uma visão mais completa do desempenho do modelo. Entre as principais, destacam-se a acurácia, precisão, *recall* e *F1-score* (Alkhatib et al., 2023; Palacio-Niño; Berzal, 2019).

2.6.1.2 Acurácia

A acurácia é a métrica mais intuitiva, representando a proporção de previsões corretas (verdadeiras positivas e verdadeiras negativas) em relação ao total de previsões (Patterson et al., 2021).

$$\text{Acurácia} = \frac{\text{Número de previsões corretas}}{\text{Número total de previsões}} \quad (2.6.1.2)$$

A acurácia pode ser enganosa em conjuntos de dados desbalanceados, onde uma classe é muito mais frequente que outra. No entanto, muitas vezes balancear as classes pode limitar o conjunto amostral, reduzindo a capacidade de treinamento do modelo (Gupta et al., 2022). Desse modo, é importante considerar outras métricas para obter uma visão mais completa do seu desempenho.

2.6.1.3 Precisão

Precisão (ou exatidão) é a proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de positivos previstos (verdadeiros positivos mais falsos positivos), sendo muitas vezes nomeada como “Valor Preditivo Positivo (VPP)” (Patterson et al., 2021).

$$\text{Precisão} = \frac{\text{Verdadeiros positivos}}{\text{Verdadeiros positivos} + \text{Falsos positivos}} \quad (2.6.1.3)$$

A precisão é uma métrica que mede a qualidade das previsões positivas, indicando a proporção de verdadeiros positivos entre todas as previsões positivas feitas pelo modelo. Em contextos em que falsos positivos têm um alto custo ou consequências severas, a precisão é uma métrica crítica. Alta precisão significa que a maioria das previsões positivas feitas pelo modelo são corretas, minimizando alarmes falsos (Müller; Guido, 2016).

2.6.1.4 Sensibilidade

O *recall* (ou sensibilidade) é a proporção de verdadeiros positivos em relação ao total de verdadeiros positivos existentes (verdadeiros positivos mais falsos negativos) (Patterson et al., 2021).

$$\text{Recall} = \frac{\text{Verdadeiros positivos}}{\text{Verdadeiros positivos} + \text{Falsos negativos}} \quad (2.6.1.4)$$

O *recall* mede a capacidade do modelo de identificar corretamente todas as instâncias positivas, indicando a proporção de verdadeiros positivos entre todas que são realmente positivas. Desse modo, alta sensibilidade significa que o modelo está identificando a maioria das instâncias positivas verdadeiras (Müller; Guido, 2016).

2.6.1.5 F1-score

O *F1-score* é a média harmônica da precisão e do *recall*, oferecendo um balanço entre essas duas métricas, penalizando valores extremos (Müller; Guido, 2016).

$$\text{Fscore} = \frac{\text{Precisão} * \text{Recall}}{\text{Precisão} + \text{Recall}} \quad (2.6.1.5)$$

2.7 Justificativa do trabalho

A investigação sobre a influência de fatores preditivos em um estudo soroepidemiológico sobre a resposta imune humoral anti-SARS-CoV-2 é de alta relevância para a saúde pública e para o avanço do conhecimento científico em cenários pandêmicos. Avaliar e compreender os impactos dessa resposta imune, tanto na evolução espaço-temporal da pandemia quanto na eficácia das intervenções de saúde, nos fornece dados para melhor compreensão da robustez e duração da imunidade adaptativa em uma população altamente miscigenada com diferentes doses vacinais e múltiplas infecções naturais. A utilização de uma base de dados sólida, derivada de inquéritos sorológicos realizados em doadores de sangue da região, permite uma avaliação abrangente de variáveis sociodemográficas e epidemiológicas. Essa abordagem possibilita a estratificação de grupos específicos, bem como o recrutamento direcionado de doadores, enriquecendo a pesquisa com uma granularidade de informações que é essencial para delinear padrões de resposta imunológica. Este estudo é estratégico para a geração de evidências científicas que possam esclarecer a variabilidade individual na resposta imune contra o SARS-CoV-2. Além disso, os resultados obtidos têm o potencial de influenciar diretamente as políticas de saúde pública, oferecendo subsídios para a tomada de decisões no manejo clínico-epidemiológico e na priorização de tratamentos durante situações epidêmicas e pandêmicas. A integração dessas evidências com as estratégias de saúde pública pode otimizar a resposta a surtos futuros, promovendo uma gestão mais eficiente e equitativa da saúde populacional.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar fatores preditivos associados ao perfil de resposta imune humoral anti-SARS-CoV-2 em doadores de sangue do município de Fortaleza, abrangendo o histórico da doença natural, fatores sociodemográficos, imunizações contra COVID-19 e sustentabilidade nos níveis de anticorpos.

3.2 Objetivos Específicos

- 1) Rastrear diferentes perfis de resposta imunológica anti-SARS-CoV-2, a partir da base de dados de um inquérito multicêntrico de soro-vigilância para COVID-19 (2020 a 2024) e sua representatividade em relação a população de doadores do sistema SBS e população de Fortaleza;
- 2) Estratificar participantes com base na correlação entre anticorpos IgG anti-N (resposta à infecção natural) e IgG anti-S (resposta global a vacina e infecção natural) com dados sociodemográficos, histórico de vacinação e período de circulação de variantes;
- 3) Comparar grupos prospectivos de doadores para avaliação dos níveis de produção e sustentabilidade de anticorpos anti-SARS-CoV-2, correlacionando-os com o histórico de infecções, consequências da COVID-19, exames realizados e provável identificação de perfis de imunodeficiência;
- 4) Identificar potenciais variáveis explanatórias e customizar soluções analíticas e de modelagem de dados associadas com diferentes perfis de resposta imunológica anti-SARS-CoV-2.

4. METODOLOGIA

4.1 Aspectos éticos

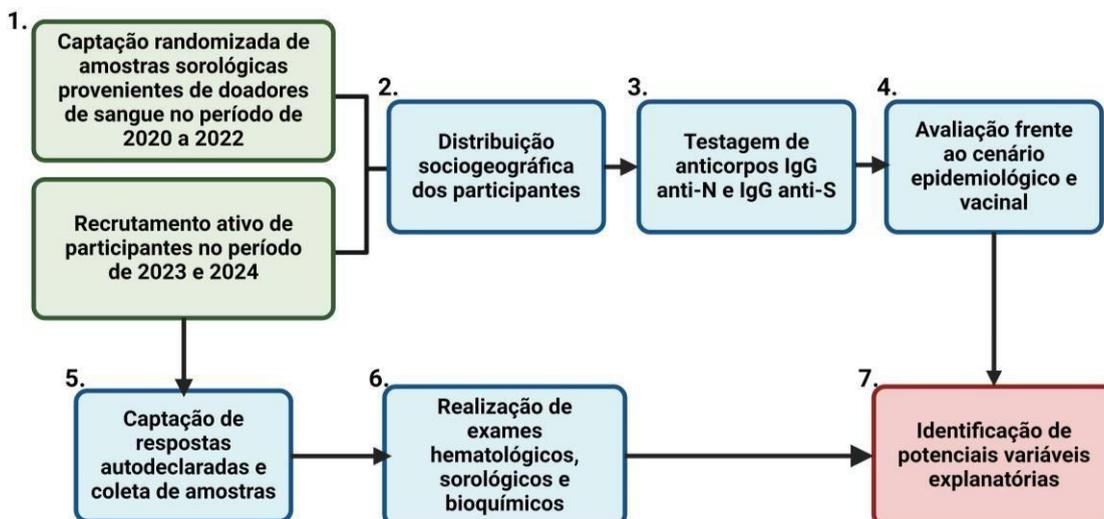
O estudo faz parte de um projeto intitulado “Biossegurança do Sangue e Componentes, Inovação em Saúde no Ceará – Estudo Bioscience”, que engloba a avaliação da segurança de elementos do sangue para patologias, como as arboviroses e COVID-19. O projeto se encontra devidamente aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética de Pesquisa (CEP) da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (ref. 22873219.0.0000.8152). Todos os dados foram coletados mediante questionário eletrônico e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), somado a um reaproveitamento de metadados preenchidos durante o procedimento de doação, de forma conjunta ao Hemocentro do Estado do Ceará (HEMOCE).

As informações foram armazenadas em um projeto desenvolvido no banco de dados REDCap (*Research Electronic Data Capture*), hospedado em um servidor da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (<https://redcap.fiocruz.br/redcap/>), garantindo o anonimato e a segurança dos metadados sensíveis.

4.2 Desenho experimental

Este estudo adota uma abordagem longitudinal com grupos retrospectivos e prospectivos, focalizando na análise da resposta soropidemiológica ao SARS-CoV-2. Inicialmente, foram avaliados diferentes perfis de resposta por meio da análise de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 em amostras de doadores de sangue coletadas por conveniência durante o período de 2020 a 2022. Posteriormente, investigou-se a evolução da resposta humoral de anticorpos em 2023 e 2024, a partir do recrutamento ativo de participantes. Para o grupo prospectivo, foram avaliados fatores preditivos e respostas autodeclaradas associados às diferentes respostas observadas, com o intuito de identificar potenciais novas variáveis explanatórias não contempladas no grupo retrospectivo (Figura 10).

Figura 10 - Desenho experimental do estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Rastreo de diferentes perfis de resposta imunológica

4.3.1 Obtenção de amostras retrospectivas

As amostras foram obtidas no âmbito do projeto intitulado “Estudo da prevalência da COVID-19 na população de doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue do Hemocentro de São Paulo e desenvolvimento de Imunoterapia passiva através da transfusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave”. A proposta consistiu em um estudo transversal retrospectivo e prospectivo com doadores de sangue em 8 hemocentros do Brasil: a Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, o Hemocentro de Minas Gerais, o Hemocentro do Rio de Janeiro, o Hemocentro de Pernambuco, o Hemocentro do Amazonas, Hemocentro da Bahia, o Hemocentro do Paraná e o Hemocentro do Ceará. O objetivo inicial do estudo era analisar até 10.000 amostras de soro de doadores de sangue de cada hemocentro citado, no intuito de detectar anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 durante os períodos de março a dezembro de 2020. Após o prazo inicial, o projeto continuou durante todo o ano de 2021 e 2022.

4.3.2 Recrutamento ativo

Este estudo, além de contemplar os dados retrospectivos, deu continuidade ao projeto no segundo semestre de 2023 e primeiro semestre de 2024, considerado como um período “pós-pandêmico”, através de um recrutamento ativo dos participantes nas dependências do Hemocentro de Fortaleza. Para esta segunda etapa, foi conduzida uma

entrevista prévia com os participantes, seguido pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aplicação de um questionário eletrônico elaborado no REDCap, com perguntas autodeclaradas sobre imunodeficiências, imunização pela bivalente e histórico da COVID-19. A coleta das amostras foi conduzida mediante punção venosa, no qual foram coletados tubos de sangue total e soro para a realização de exames e testes subsequentes.

4.3.3 Distribuição socio-geográfica

Foi realizada uma avaliação da distribuição dos participantes, utilizando dados cedidos pelo Hemocentro, a fim de garantir uma representatividade real de sua distribuição e uma homogeneidade amostral. Dentre os fatores analisados, inclui-se: distribuição espacial por regional, sexo, faixa etária, raça autodeclarada e níveis de escolaridade. Para isso, foi realizada uma comparação entre o grupo de estudo, a base total de doadores do Ceará centralizados para o município de Fortaleza e informações gerais sobre o município mais atualizadas do IBGE.

4.3.4 Processamento e testagem das amostras

Foram processados 5 mL de sangue venoso periférico em tubos de coleta estéreis a vácuo, contendo gel separador e sem anticoagulante. Após um período inicial para permitir a coagulação, os tubos foram imediatamente submetidos ao processamento para separação do soro, visando evitar degradação e hemólise. O sangue foi centrifugado a 3.500 g por 10 minutos a 4°C, separando os elementos celulares do soro. Uma alíquota foi então obtida e encaminhada para a testagem de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2, utilizando um teste de quimioluminescência por micropartículas (CMIA) no equipamento *Architect I2000/Allinity*.

A amostra, composta por um antígeno sintético de SARS-CoV-2 revestido com micropartículas paramagnéticas, foi combinada com o diluente do ensaio e incubada, onde os anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 (anti-N e anti-S) presentes se ligam às micropartículas revestidas. Após lavagem, os conjugados marcados com acrinídeo se ligam aos anticorpos, criando uma mistura de reação. Uma solução ativadora contendo hidróxido de sódio (NaOH) e uma solução pré-ativadora de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) foram adicionadas para catalisar a reação de quimioluminescência. A hidrólise do acrinídeo libera fótons, detectados quantitativamente pelo equipamento como unidades de luz relativa (ULR), proporcionando uma medida da reação de quimioluminescência. A

quantidade de anticorpos IgG anti-SARS-CoV-2 na amostra está diretamente relacionada com os níveis de ULR detectados nos sistemas ópticos.

4.3.5 Distribuição de exames por participantes

Foi realizado um número maior de exames em comparação ao total de participantes da pesquisa. Isso ocorreu porque, sendo um estudo amplo e abrangente com doadores de sangue, muitos participantes, que doam periodicamente, acabaram tendo mais de um exame realizado em diferentes períodos. No entanto, para as análises, os dados foram considerados como não pareados.

4.3.6 Limitações da amostragem e critérios de exclusão

Durante os meses de dezembro de 2021, julho de 2022 e o período entre janeiro de 2023 a setembro de 2023, não foi viável realizar a contabilização dos testes, resultando em lacunas de monitoramento. Dados acima de 40.000 também foram desconsiderados devido limitações do método de detecção. A análise da resposta vacinal foi conduzida após janeiro de 2021 apenas para o anticorpo IgG anti-S, considerando participantes com registro vacinal prévio. Amostras cuja coleta foi realizada com menos de 15 dias da aplicação da vacina foram desconsiderados para análise.

4.4 Respostas autodeclaradas e fatores de risco preditivos

4.4.1 Respostas autodeclaradas

Durante as entrevistas e a aplicação do questionário eletrônico, foram coletadas respostas autodeclaradas dos participantes, abrangendo uma variedade de informações. Entre essas, incluíram-se dados sobre a quantidade de casos e internações por COVID-19, a presença de sintomas prolongados da doença, a existência de doenças autoimunes a partir dos dez sinais de alerta sugeridos pela *Jeffrey Modell Foundation* (JMF) (McCusker; Upton; Warrington, 2018) e o histórico de aplicação da vacina bivalente.

4.4.2 Condução e armazenamento das amostras

Um tubo de sangue total foi destinado à realização dos exames de Hemograma completo e dos níveis de Hemoglobina glicada (HbA1c), essenciais para avaliar os aspectos hematológicos e metabólicos dos participantes. O tubo de soro foi reservado para a condução dos exames de Creatinina, Albumina, Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO), Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP), Ureia e Proteína C-Reativa (PCR), fornecendo informações detalhadas sobre a função renal, hepática e os níveis de

inflamação no organismo. Uma alíquota de soro foi armazenada em temperatura de -80°C para a titulação dos níveis de anticorpos totais (IgA, IgE, IgG e IgM).

4.4.3 Exames hematológicos e bioquímicos

Os exames foram conduzidos empregando uma abordagem automatizada integrada ao processo de rotina do Hemocentro de Fortaleza, registrados por meio do sistema *SoftLab*. As amostras de sangue total foram homogeneizadas para assegurar a completa integração dos seus constituintes, enquanto as amostras de soro foram submetidas à centrifugação a 3.500 g por 10 minutos para efetiva separação do soro dos demais componentes. Uma quantidade aproximada de 50 μl de soro e sangue foi utilizada para cada exame. O excedente do volume foi dividido em criotubos de 2 ml e armazenado a uma temperatura de -80°C .

4.4.3.1 Hemograma completo

O exame de hemograma completo foi realizado após homogeneização dos tubos de EDTA no equipamento Siemens ADVIA 2120®, utilizando os reagentes *Sheath*, *Rinse*, *Wash* e *Defoamer*. Os níveis de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, além de parâmetros adicionais, como hemoglobina, hematócrito e volume corpuscular médio foram devidamente mensurados. Etapas adicionais de esfregaço sanguíneo para identificação de qualquer anormalidade celular não foram necessárias.

Pacientes com problemas hematológicos foram definidos como aqueles com hemácias acima de 6,2 milhões/ mm^3 , hemoglobina acima de 17,0 g/dL e percentual de hematócrito acima de 54,0%. Condições médicas relacionadas ao número de glóbulos brancos foram identificadas com base em leucócitos acima de 10.000/ mm^3 (indicativo de leucocitose) ou abaixo de 5.000/ mm^3 (indicativo de leucopenia). Condições médicas relacionadas ao número de plaquetas também foram identificadas com base em valores acima de 450.000/ mm^3 (trombocitose) ou abaixo de 150.000/ mm^3 (trombocitopenia).

4.4.3.2 Hemoglobina glicada

O exame de hemoglobina glicada foi realizada após processamento das amostras para a medição da quantidade de hemoglobina presente. Para isso as amostras foram processadas pelo sistema automatizado analítico *Premier Hb9210*, da *Trinity* e os resultados foram calculados pelo *software* do equipamento *Premier Hb9210* da mesma fabricante. A hemoglobina glicada foi expressa como um percentual da hemoglobina total

no sangue, a partir de um valor médio dos níveis de glicose ao longo de aproximadamente três meses.

Foram considerados pré-diabéticos pacientes acima de 5,7% de Hemoglobina Glicada, tendo em média 116,8 de glicemia média estimada. Foram considerados pacientes diabéticos aqueles acima 6,5% de Hemoglobina Glicada, tendo em média 139,8 de glicemia média estimada.

4.4.3.3 Ureia

Para a determinação da concentração de ureia no soro, foi empregado o método bioquímico utilizando o kit *Blood Urea Nitrogen (BUN) Stat da Beckman Coulter*, com análise realizada no equipamento automatizado AU680® da mesma fabricante. Os valores de referência utilizados para interpretação dos resultados foram os padrões estabelecidos para a população brasileira, situando-se entre 15 e 25 mg/dL.

4.4.3.4 Creatinina

O processo de avaliação da concentração de creatinina utilizou uma modificação cinética do processo de *Jaffé* (Delanghe; Speeckaert, 2011), sendo realizado no equipamento AU680® da Beckman Coulter, utilizando o kit *Creatinine* da mesma fabricante. Os valores de referência utilizados também foram os mesmos da população brasileira, variando de acordo com o sexo. Para homens, os valores considerados normais se encontram no intervalo entre 0,7 e 1,3 mg/dL e para mulheres entre 0,6 e 1,2 mg/dL.

A Taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada levando em consideração o peso e altura dos participantes, utilizando a equação de *Cockcroft-Gault*:

$$TFG = \frac{(140 - idade) * peso * K}{72 * Creatinina} \quad (4.4)$$

Onde: K é igual a 1,00 para homens e 0,85 para mulheres.

4.4.3.5 Transaminase glutâmica oxalacética (TGO/AST)

A transaminase glutâmica oxalacética (TGO) é um nome alternativo para a enzima internacionalmente conhecida como aspartato aminotransferase (AST) pela Federação Internacional de Química Clínica (IFCC, do inglês *International Federation of Clinical Chemistry*) (Huang et al., 2006). As amostras foram avaliadas utilizando uma modificação na metodologia recomendada pela IFCC. Na população adulta brasileira, os valores de referência para AST estão entre 13 e 39 U/L. O processo de determinação da concentração

foi linear em amostras concentradas entre 3,0 e 1000,00 U/L. Acima disso, as amostras foram diluídas e reanalisadas. O estudo utilizou o *kit Aspartate Aminotransferase (AST)* da Beckman Coulter e o equipamento AU680® da mesma fabricante.

4.4.3.6 Transaminase glutâmica-pirúvica (TGP/ALT)

A transaminase glutâmica-pirúvica (TGP) é um nome alternativa para a enzima, que é internacionalmente conhecida como alanina aminotransferase pela *The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)* (HUANG et al., 2006). A avaliação de sua concentração no soro foi baseada na metodologia de *Wroblewski e Ladue* com adaptações estabelecidas pela IFCC. Na população adulta brasileira, os valores de referência para ALT foram entre 7,0 e 52,0 U/L. A determinação da concentração de ALT também é linear para amostras com concentrações entre 3,0 e 500,0 U/L. Acima disso, as amostras foram diluídas e reanalisadas. O estudo utilizou o *kit Alanine Aminotransferase (ALT)* da Beckman Coulter e o equipamento AU680® da Beckman Coulter.

4.4.3.7 Proteína C-reativa (PCRQT)

Foi utilizada uma metodologia baseada na turbidimetria, utilizando o *kit C-reactive protein* da Beckman Coulter de alta sensibilidade e o equipamento AU680® da mesma fabricante. Na população adulta brasileira, os valores de referência utilizados para a PCR foram inferiores a 5,0 mg/L.

4.4.3.8 Albumina

A metodologia utilizada neste estudo trata-se de uma modificação dos processos de Rodkey e Doumas (Dou; Ard Watson Axd Homer Biggs, 1970), utilizando o *kit Albumin* da Beckman Coulter e o equipamento AU680® da mesma fabricante. Os valores de referência utilizados variaram de acordo com sexo, sendo entre 3,7 e 5,3 para mulheres e 4,2 e 5,5 para homens.

4.4.4 Titulação de anticorpos séricos totais (IgA, IgE, IgG e IgM)

A titulação de anticorpos totais foi realizada semelhantemente aos anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2, nesse caso utilizando uma alíquota de 1,0 a 1,5 mL de soro para cada paciente. Empregou-se um teste de quimioluminescência por micropartículas (CMIA) no equipamento *Architect I2000/Allinity*. Os valores de referência utilizados foram: 52 a 543 mg/dL para IgA, 2 a 214 UI/mL para IgE, 640 a 1.700 mg/dL para IgG e 50 a 300 mg/dL para IgM. A quantificação precisa desses anticorpos permitiu

avaliarmos de forma abrangente o estado imunológico do paciente, essencial para o diagnóstico e monitoramento de diversas condições clínicas.

4.5 Análises estatísticas

4.5.1 Avaliação exploratória dos dados

Considerando o contexto epidemiológico no momento da coleta das amostras, uma análise de séries temporais sobre a variação da resposta imunológica foi conduzida. A avaliação levou em consideração eventos relevantes, como surtos pandêmicos, programas de imunização por meio de vacinação e a prevalência de variantes em circulação. Os dados foram inicialmente distribuídos mensalmente para estudo de tendências e sazonalidades decorrentes da influência dos diferentes fatores no cenário pandêmico.

Para tanto, foi realizada uma estatística descritiva, incluindo quantidade de dados, mediana, desvio padrão e presença de outliers/valores discrepantes para os níveis de anticorpos analisados e variáveis independentes coletadas no período atual. Uma análise de correlação foi conduzida para cada informação sociodemográfica, doses e fabricantes das vacinas, exames realizados e respostas autodeclaradas coletadas, através da visualização facilitada por matriz de correlação.

4.5.2 Análises univariadas

Os valores de titulação de anticorpos foram avaliados estatisticamente de forma não pareada, buscando compreender o impacto das variáveis independentes na titulação de anticorpos. Optou-se por uma abordagem não pareada para a inclusão da totalidade dos dados, de modo que mesmo um participante tendo apenas uma coleta e titulação, ele foi incluído no estudo. A análise foi realizada considerando os dados sociodemográficos (sexo, faixa etária, raça autodeclarada e grau de escolaridade) como critério de separação. Em seguida, foi incluída uma abordagem temporal dividida por semestre, visando reduzir o número de grupos, que poderia se tornar excessivamente extenso se fosse realizada em intervalos menores, como mensalmente ou trimestralmente, e aumentar o número de amostras para comparação. Uma análise mais restrita também foi realizada utilizando o número de imunizações por doses da vacina no momento da coleta.

Para isso, empregou-se o teste de *Mann-Whitney* para variáveis com dois grupos e *Kruskal-Wallis* para mais de dois grupos independentes, após confirmar a não

normalidade dos dados por meio do teste de *Anderson-Darling*, específico ao grande volume amostral. Análises *post hoc* foram conduzidas para comparação múltipla de pares para os testes com mais de dois grupos com diferença significativa, utilizando o teste de *Dunn* com ajuste do valor de p pelo método de *Bonferroni*. Um nível de significância de 0,05 foi adotado, conforme amplamente utilizado em amostras biológicas, considerando um número total de comparações equivalente ao número de grupos analisados.

Para as variáveis estatisticamente significativas, o tamanho do efeito foi calculado utilizando uma proporção de pares, através da medida do r de *Cliff*, apropriada para comparar dois grupos independentes não paramétricos. A magnitude do efeito foi expressa através de uma interpretação geral qualitativa do valor delta do teste da seguinte forma: valores entre 0 e 0,147 foram considerados de muito pequeno efeito, entre 0,147 e 0,330 foram considerados de pequeno efeito, entre 0,330 e 0,474 de efeito moderado e acima de 0,474 de grande efeito.

Todos os testes estatísticos foram realizados na linguagem R, utilizando as bibliotecas: *stats* para o teste de *Anderson-Darling*; *coin* para os testes de *Mann-Whitney* e *Kruskal-Wallis*; *FSA* e *rcompanion* para as análises *post hoc* com o teste de *Dunn*; e *effsize* para o cálculo do tamanho do efeito com a medida de r de *Cliff*. A manipulação e visualização dos dados foram auxiliadas pelas bibliotecas *dplyr* e *ggplot2*.

4.5.3 Análises multivariadas

4.5.3.1 Estratificação em diferentes grupos

Com base na variação da resposta sorológica de IgG anti-S observada, os resultados da titulação foram classificados em três grupos distintos: baixa, média e alta resposta. Segundo dados internos obtidos a partir de ensaios de neutralização viral contra linhagens atuais de SARS-CoV-2 (JN.1-like), a concentração de anticorpos IgG encontrada indica um grau de concordância com a presença de anticorpos neutralizantes. Sendo este um critério considerado válido para estratificação, após uma extensa revisão da literatura.

Assim, as amostras foram categorizadas da seguinte forma: resultados com nível de titulação de anticorpos abaixo de 35.211,26 BAU/ml (5.000 UA/ml), indicativo de uma baixa probabilidade de neutralização, foram considerados do grupo de baixa resposta. Resultados com nível de titulação entre 35.211,26 e 105.633,80 BAU/ml (5.000 e 15.000 UA/ml) foram considerados do grupo de resposta média. Resultados com níveis acima de 105.633,80 BAU/ml (15.000 UA/ml), demonstrando uma alta probabilidade de título elevado neutralizante, foram considerados do grupo de alta resposta.

Apenas resultados de pacientes com todos os dados sociodemográficos e de vacinação, o que inclui número de doses e fabricante, foram considerados para as análises iniciais, que contemplam todo o período do exame de IgG anti-S (2021 a 2024).

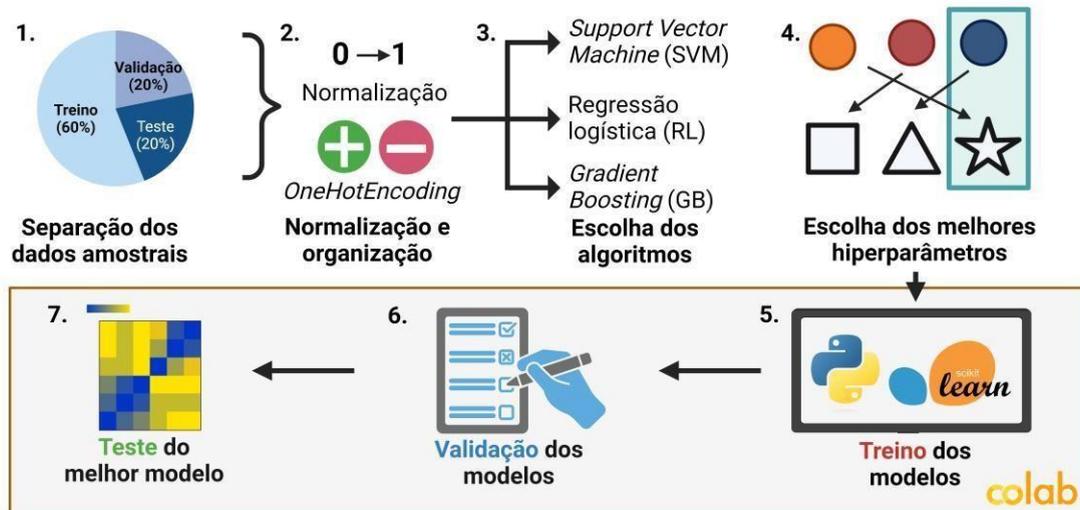
4.5.3.2 Modelos de aprendizagem supervisionada

Os dados foram inicialmente categorizados em grupo de treino (60% da amostragem), grupo de validação (20% da amostragem) e grupo de teste (20% da amostragem) de forma randômica, para garantir a maior eficácia dos modelos de aprendizado. Os valores de cada variável quantitativa, como idade e número de doses da vacina, foram normalizados pela função “*MinMaxScale*” para um intervalo entre 0 e 1, utilizando a fórmula:

$$x_{\text{escalado}} = \frac{x - x_{\text{mínimo}}}{x_{\text{máximo}} - x_{\text{mínimo}}} \quad (4.5)$$

Para as variáveis categóricas, como fabricante da vacina, sexo, raça e escolaridade, foram aplicadas técnicas de codificação apropriadas (*OneHotEncoding*) para transformá-las em um formato adequado para a análise, sendo ele: presente (1) e ausente (0). Foi optado por não realizar o balanceamento das classes, devido à diminuição da precisão do modelo em classificar os grupos, juntamente à uma redução do N amostral. Os algoritmos escolhidos foram: *Support Vector Machine* (SVM), Regressão logística e *Gradient Boosting* (árvore de decisão), por serem modelos clássicos de análises por *Machine Learning*, todos implementados no ambiente *Google Colaboratory*. Os melhores hiperparâmetros para cada algoritmo foram selecionados pelo método de *Grid Search*, por testagem de todas as combinações principais. Os modelos foram validados utilizando o conjunto de validação (pré-teste) e aquele com maior acurácia foi testado no grupo de teste. A análise foi realizada utilizando Python 3.10.12 em conjunto com a biblioteca *Scikit-learn 1.4.0* e o pacote *XGBoost 2.0.3*. Todos os códigos utilizados estão disponíveis no repositório do GitHub: https://github.com/cleberaksenen/mestrado_ml (Figura 11).

Figura 11 - Fluxo de treino, validação e testagem das análises multivariadas por algoritmos de Machine Learning. Os passos estão enumerados na figura de 1 a 7, sendo eles: Separação dos dados amostrais, normalização e organização, escolha dos algoritmos, escolha dos melhores hiperparâmetros, treino, validação e teste dos modelos.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para o melhor modelo, as *features* foram avaliadas inicialmente com relação ao seu percentual de importância para a predição de modo geral e posteriormente utilizando a técnica de SHAP (*Shapley Additive explanations*), permitindo uma análise detalhada de como cada *feature* contribui para a predição dos diferentes grupos do modelo.

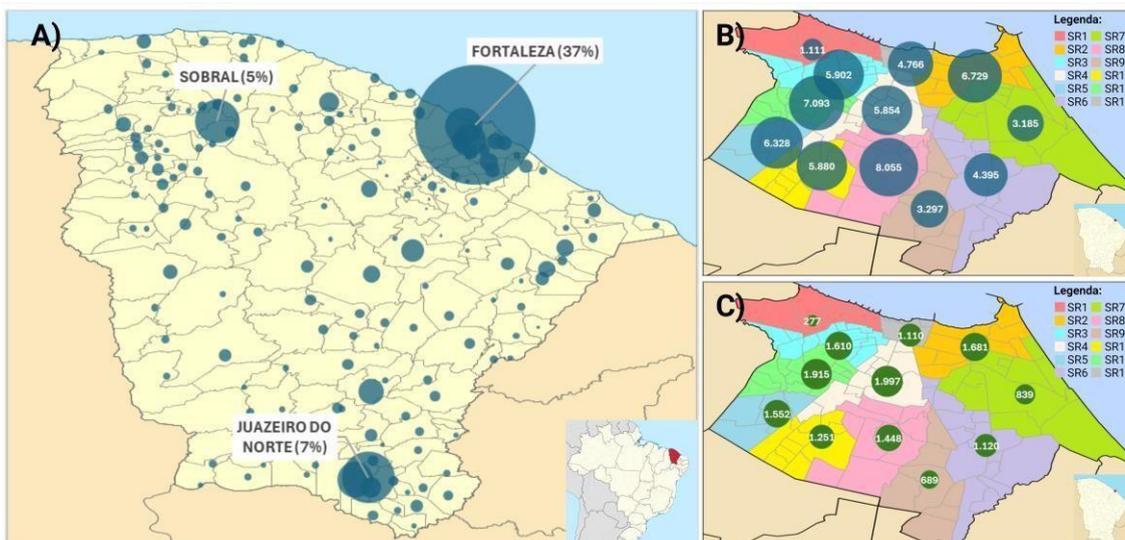
5. RESULTADOS

5.1 Rastreo de diferentes perfis de resposta imunológica

5.1.1 Perfil e distribuição sociodemográfica dos participantes

Fortaleza é o município com o maior número de doações no estado do Ceará entre 2020 e 2024, representando cerca de 37% do total. Juazeiro do Norte e Sobral seguem com 7% e 5%, respectivamente (Figura 12a). Os doadores estão distribuídos de forma proporcional ao quantitativo total da população de cada regional de Fortaleza, tendo um maior número de doadores nas regionais SR2, SR8 e SR11 (Figura 12b). O estudo incluiu 17.904 participantes, que realizaram um ou mais testes de IgG anti-N e anti-S no durante o período. Os dados obtidos são representativos das 12 regionais de Fortaleza, garantindo uma homogeneidade amostral em relação à população de doadores e de Fortaleza (Figura 12c).

Figura 12 - Representatividade de doadores e participantes do estudo no período de 2020 a 2024. (A) Representatividade total de doadores por municípios do Ceará; (B) Representatividade total de doadores por regional de Fortaleza; (C) Representatividade total de participantes do projeto por regional de Fortaleza.



Fonte: Elaborado pelo autor.

A regional com o maior número de participantes foi a SR4, com 1.997 doadores. Embora não seja a área mais populosa de Fortaleza, essa alta participação pode ser atribuída à proximidade com o Hemocentro local, o que facilita o acesso à doação. Em contrapartida, a SR1 registrou o menor número de participantes, com apenas 277 doadores, seguida pela SR9, com 689 doadores. Essa disparidade pode ser explicada pela maior distância do Hemocentro em relação à SR9 e pela menor densidade populacional na SR1 (Tabela 4). O número total de doações representou cerca de 2,44% da população total de Fortaleza, enquanto o número de testes realizados representou aproximadamente 0,66%, de acordo com dados da prefeitura de Fortaleza, mostrando variações significativas entre as diferentes regionais.

Tabela 4 - População amostral de participantes comparada com o total de doadores e população de Fortaleza, relacionando com a distância em relação ao Hemocentro.

| Regional | População total | População de doadores | Participantes do estudo | Distância do Hemocentro |
|--------------|------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| SR01 | 39.061 | 1.111 | 277 | 8,1 km |
| SR02 | 419.416 | 6.729 | 1.681 | 9,7 km |
| SR03 | 218.003 | 5.902 | 1.610 | 4,6 km |
| SR04 | 221.391 | 5.854 | 1.997 | 3,4 km |
| SR05 | 220.051 | 6.328 | 1.552 | 10,7 km |
| SR06 | 193.809 | 4.395 | 1.120 | 15,6 km |
| SR07 | 143.769 | 3.185 | 839 | 11,6 km |
| SR08 | 315.179 | 8.055 | 1.448 | 8,9 km |
| SR09 | 168.476 | 3.297 | 689 | 19,1 km |
| SR10 | 245.109 | 5.880 | 1.251 | 8,7 km |
| SR11 | 293.927 | 7.093 | 1.915 | 5,8 km |
| SR12 | 225.200 | 4.766 | 1.110 | 4,6 km |
| Total | 2.703.391 | 62.595* | 15.489** | - |

Fonte: Elaborado pelo autor, a partir das bases de dados do estudo, SBS-Hemoce e da prefeitura de Fortaleza. Dados de 2020 a 2024. *3.579 doadores apesar de indicarem o município de residência, não forneceram dados sobre bairro ou regional, totalizando 66.174 doadores de Fortaleza. **2.415 participantes do estudo são de outros municípios ou não forneceram dados de localidade para Fortaleza, totalizando 17.904 participantes.

Os participantes em geral tiveram uma predominância do sexo masculino e faixa etária entre 16 e 29 anos, com 19,6% do total (Tabela 5). A média dos valores de idade dos participantes do estudo foi de 35 anos, com desvio padrão de 11,17. Já a média dos doadores de sangue únicos do Hemoce foi de 33 anos, com desvio padrão de 11,09. Esses dados refletem uma amostragem abrangente da população de doadores de sangue e corroboram com a pirâmide etária de 2022 do IBGE (mais atual) para o município de Fortaleza, no qual a maior parte da população se concentra entre os 20 a 44 anos (<https://cidades.ibge.gov.br/brasil>). A predominância do sexo masculino entre os participantes sugere padrões específicos de doação relacionados ao gênero, dado que a população feminina possui maiores barreiras quanto a doação.

Tabela 5 - Percentual e frequência de participantes do estudo, estratificado por sexo e faixa etária em 2024, comparado ao total de doadores únicos de Fortaleza.

| Faixa etária | Estudo total | Estudo masculino | Estudo feminino | Doadores total | Doadores masculinos | Doadores femininos |
|--------------|---------------|--------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| 16-29 | 6.684 | 3.515 (19,6%) | 3.169 (17,7%) | 27.790 | 14.271 (21,6%) | 13.519 (20,4%) |
| 30-39 | 5.224 | 3.046 (17,0%) | 2.301 (12,8%) | 18.851 | 10.225 (15,4%) | 8.626 (13,0%) |
| 40-49 | 3.728 | 2.391 (13,3%) | 1.337 (7,5%) | 12.580 | 7.631 (11,5%) | 4.949 (7,5%) |
| 50-59 | 1.617 | 1.059 (5,9%) | 558 (3,1%) | 5.491 | 3.426 (5,1%) | 2.065 (3,1%) |
| 60-69 | 528 | 338 (2,9%) | 190 (1,0%) | 1.462 | 963 (1,4%) | 499 (0,7%) |
| Total | 17.904 | 10.349 (57,8%) | 7.555 (42,2%) | 66.174 | 36.516 (55,2%) | 29.658 (44,8%) |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Em relação à raça/etnia, o estudo contemplou todos os grupos, com os participantes autodeclarados pardos compondo uma maioria significativa, atingindo 68,79%, seguido pelos autodeclarados brancos, com 20,63% (Tabela 6). A percentagem predominante segue de acordo com os valores da população de base, a partir de dados do IBGE (<https://cidades.ibge.gov.br/brasil>).

Tabela 6 - Frequência e percentual de participantes, estratificado por raça/etnia autodeclarada, comparado ao total de doadores únicos de Fortaleza.

| Raça/Etnia autodeclarada | Estudo total | Doadores total |
|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Parda | 12.316 (68,8%) | 46.800 (70,7%) |
| Branca | 3.694 (20,6%) | 14.576 (22,0%) |
| Preta | 454 (2,54%) | 1.768 (2,67%) |
| Amarela | 156 (0,87%) | 550 (0,83%) |
| Indígena | 4 (0,02%) | 37 (0,05%) |
| Não informado | 1.280 (7,15%) | 2.443 (3,7%) |
| Total | 17.904 | 66.174 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Além disso, constatou-se que 31,9% dos participantes possuem nível de ensino superior em algum grau, porém a maioria dos participantes possui apenas ensino médio completo, com 34,75% (Tabela 7).

Tabela 7 - Frequência e percentual de participantes, estratificado por nível de escolaridade, comparado ao total de doadores únicos de Fortaleza.

| Escolaridade | Estudo total | Doadores total |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|
| Não alfabetizado | 21 (0,12%) | 65 (0,09%) |
| Apenas fundamental I | 293 (1,64%) | 929 (1,40%) |
| Apenas fundamental II | 629 (3,51%) | 2.285 (3,45%) |
| Ensino médio incompleto | 723 (4,04%) | 2.594 (3,91%) |
| Ensino médio completo | 6.222 (34,7%) | 25.612 (38,7%) |
| Terceiro grau incompleto | 3.403 (19,0%) | 12.859 (19,4%) |
| Terceiro grau completo | 4.926 (27,5%) | 17.642 (26,7%) |
| Pós-graduado | 656 (3,66%) | 2.462 (3,72%) |
| Especializado | 18 (0,10%) | 89 (0,13%) |
| Mestrado | 95 (0,53%) | 365 (0,55%) |
| Doutorado | 16 (0,09%) | 67 (0,10%) |
| Não informado | 902 (5,04%) | 1.205 (1,82%) |
| Total | 17.904 | 66.174 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.1.1 Perfil e distribuição vacinal dos participantes

Não foi possível a obtenção dos dados vacinais da maioria dos participantes (70,72%), no entanto, dos dados de vacinação obtidos, a maioria se concentrou em três ou quatro doses da vacina (11,48% e 11,57%, respectivamente) (Tabela 8). Esta concentração indica uma adesão satisfatória às recomendações de reforço vacinal da população amostral, refletindo em uma conscientização sobre a importância das doses de reforço para a manutenção da imunidade.

Tabela 8 - Frequência e percentual de participantes, estratificado por doses da vacina contra COVID-19 em 2024.

| Vacinação | Frequência | Percentual (%) |
|----------------------------|---------------|----------------|
| Não vacinado/Sem evidência | 127 | 0,71 |
| Apenas primeira dose | 70 | 0,39 |
| Segunda dose | 550 | 3,07 |
| Terceira dose | 2.056 | 11,48 |
| Quarta dose ou mais | 2.072 | 11,57 |
| Não informado | 13.029 | 72,78 |
| Total | 17.904 | 100 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.1.3 Distribuição de exames por participantes

Durante todo o período amostral, foram realizados um total de 26.547 exames, dos quais 16.832 foram de IgG anti-N e 9.715 de IgG anti-S. Entre os participantes, 10.814 realizaram apenas um exame de IgG anti-N e 6.452 realizaram apenas um exame de IgG anti-S. Adicionalmente, 2.222 participantes realizaram dois ou mais exames de IgG anti-N, enquanto 1.453 realizaram dois ou mais exames de IgG anti-S (Tabela 9).

Tabela 9 - Quantitativo de exames de IgG anti-N e IgG anti-S realizados por participantes únicos durante o período de 2020 a 2024.

| Número de exames por participante | Participantes com IgG anti-N | Participantes com IgG anti-S |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Nenhum exame realizado | 4.868* | 9.999** |
| Apenas 1 exame | 10.814 | 6.452 |
| 2 exames | 1.547 | 1.155 |
| 3 exames | 344 | 248 |
| 4 exames | 100 | 42 |
| 5 exames | 70 | 7 |
| 6 exames | 44 | 1 |
| 7 exames | 65 | 0 |
| 8 exames | 48 | 0 |
| 9 exames | 2 | 0 |
| 10 exames | 1 | 0 |
| 11 exames | 1 | 0 |
| Total | 17.904 | 17.904 |

Fonte: Elaborado pelo autor. *Participantes apenas com exames de IgG anti-S; ** Participantes apenas com exames de IgG anti-N.

5.2 Análises estatísticas

5.2.1 Análise exploratória dos dados

Os resultados da análise de séries temporais referentes aos valores de anticorpos IgG anti-N evidenciaram uma variação nas medianas mensais. Essa tendência parece se correlacionar com o aumento progressivo do número de casos e óbitos mensais em Fortaleza durante o período de análise, abarcando tanto a primeira quanto a segunda onda da pandemia (Tabela 10).

Tabela 10 - Quantitativo e mediana de exames de IgG anti-N e IgG anti-S realizados trimestralmente durante o período de 2020 a 2024.

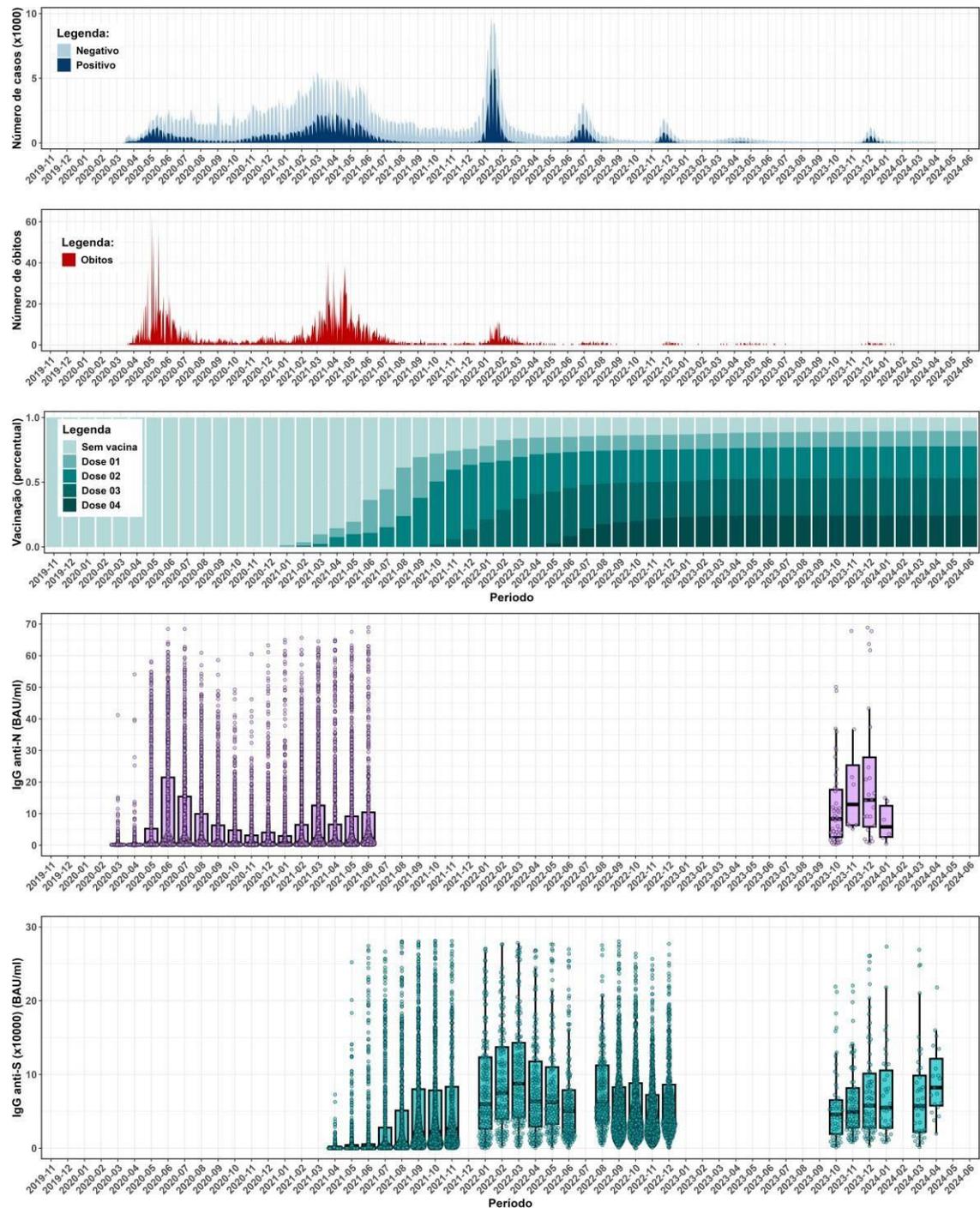
| Período | IgG anti-N | | IgG anti-S | |
|----------------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| | Quantitativo | Mediana | Quantitativo | Mediana |
| 2020-01 a 2020-03 | 1.000 | 0,21 | - | - |
| 2020-04 a 2020-06 | 2.955 | 0,28 | - | - |
| 2020-07 a 2020-09 | 2.863 | 0,56 | - | - |
| 2020-10 a 2020-12 | 2.543 | 0,56 | - | - |
| 2021-01 a 2021-03 | 4.797 | 1,06 | - | - |
| 2021-04 a 2021-06 | - | - | 2.117 | 1.304,2 |
| 2021-07 a 2021-09 | - | - | 2.327 | 8.746,4 |
| 2021-10 a 2021-12 | - | - | 1.128 | 23.456,7 |
| 2022-01 a 2022-03 | - | - | 464 | 73.988,3 |
| 2022-04 a 2022-06 | - | - | 460 | 56.608,4 |
| 2022-07 a 2022-09 | - | - | 984 | 52.720,4 |
| 2022-10 a 2022-12 | - | - | 1.910 | 44.230,9 |
| Período atual | 90 | 10,63 | 311 | 53.728,1 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

É notável que, apesar do intervalo entre a infecção pelo vírus e a resposta imunológica da imunoglobulina G, o IgG anti-N ela se mostra um indicador de grande valor para a avaliação do contexto epidemiológico mensal (Figura13).

Por outro lado, os resultados relativos aos anticorpos IgG anti-S demonstraram uma expressividade significativamente maior na representação da imunidade adquirida através da vacinação, já que o aumento dos valores de anticorpos não seguiu a curva de casos ou óbitos e sim aumentaram conjuntamente à elevação das taxas de imunização (Figura 13). Apesar da provável correlação positiva de IgG anti-S com o aumento do número de casos, conforme evidenciado durante a terceira onda (janeiro de 2022), observou-se níveis substancialmente elevados mesmo em períodos de baixa incidência de casos, como entre setembro e novembro de 2021, período em que uma considerável parcela da população já estava vacinada. Destaca-se que, enquanto o IgG anti-N reflete a resposta imunológica à infecção natural, o IgG anti-S é um melhor indicador da resposta adquirida pela vacinação, porém, sendo também influenciado pela infecção natural.

Figura 13 - Comparação do cenário epidemiológico da COVID-19 durante 2020 a 2022, contemplando número de casos, óbitos e taxa de imunizações com os resultados quantitativos de IgG anti-N e anti-S.



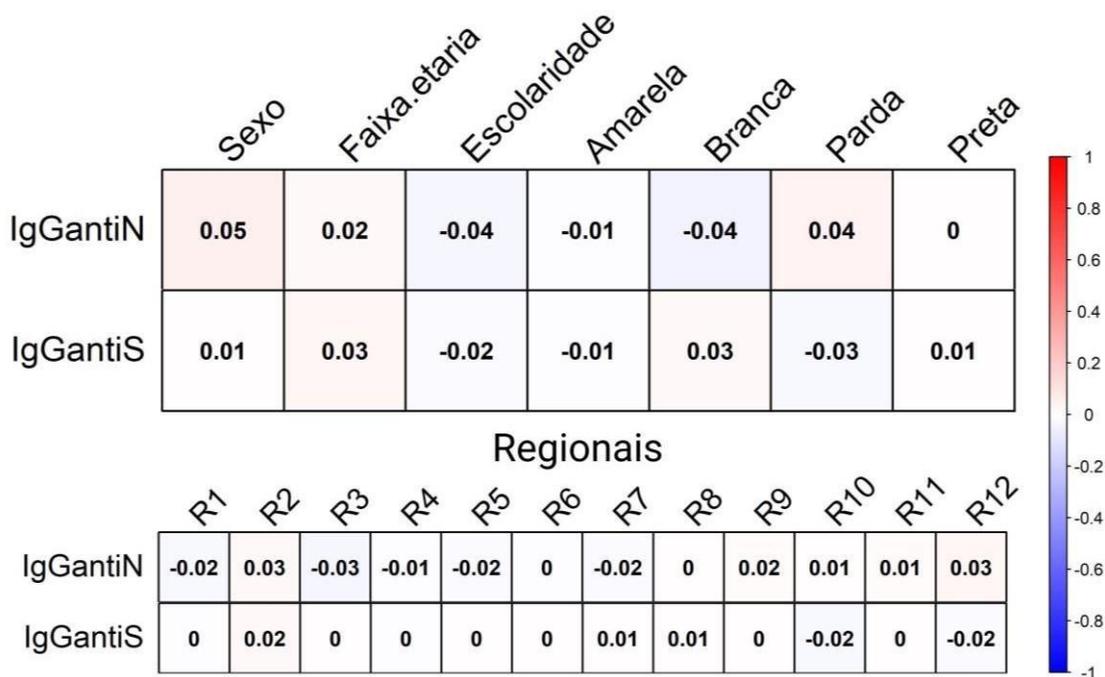
Fonte: Elaborado pelo autor, comparando com os dados do IntegraSUS (<https://integrasus.saude.ce.gov.br/>) e LocalizaSUS (<https://infoms.saude.gov.br/>).

5.2.2 Correlações descritivas entre variáveis

5.2.2.1 Variáveis sociodemográficas

Para as variáveis sociodemográficas analisadas, não houve correlação com os valores quantitativos de titulação de IgG anti-N e IgG anti-S. Especificamente, os coeficientes de correlação foram todos muito próximos de zero, indicando uma ausência de associação robusta. Em relação às diferentes regionais analisadas, também não foram encontradas correlações significativas entre as regionais e os níveis de IgG anti-N e IgG anti-S. Os coeficientes de correlação variaram levemente em torno de zero, indicando novamente uma ausência de associação relevante (Figura 14).

Figura 14 - Correlação entre variáveis sociodemográficas e o quantitativo da titulação de anticorpos IgG anti-N e IgG anti-S.



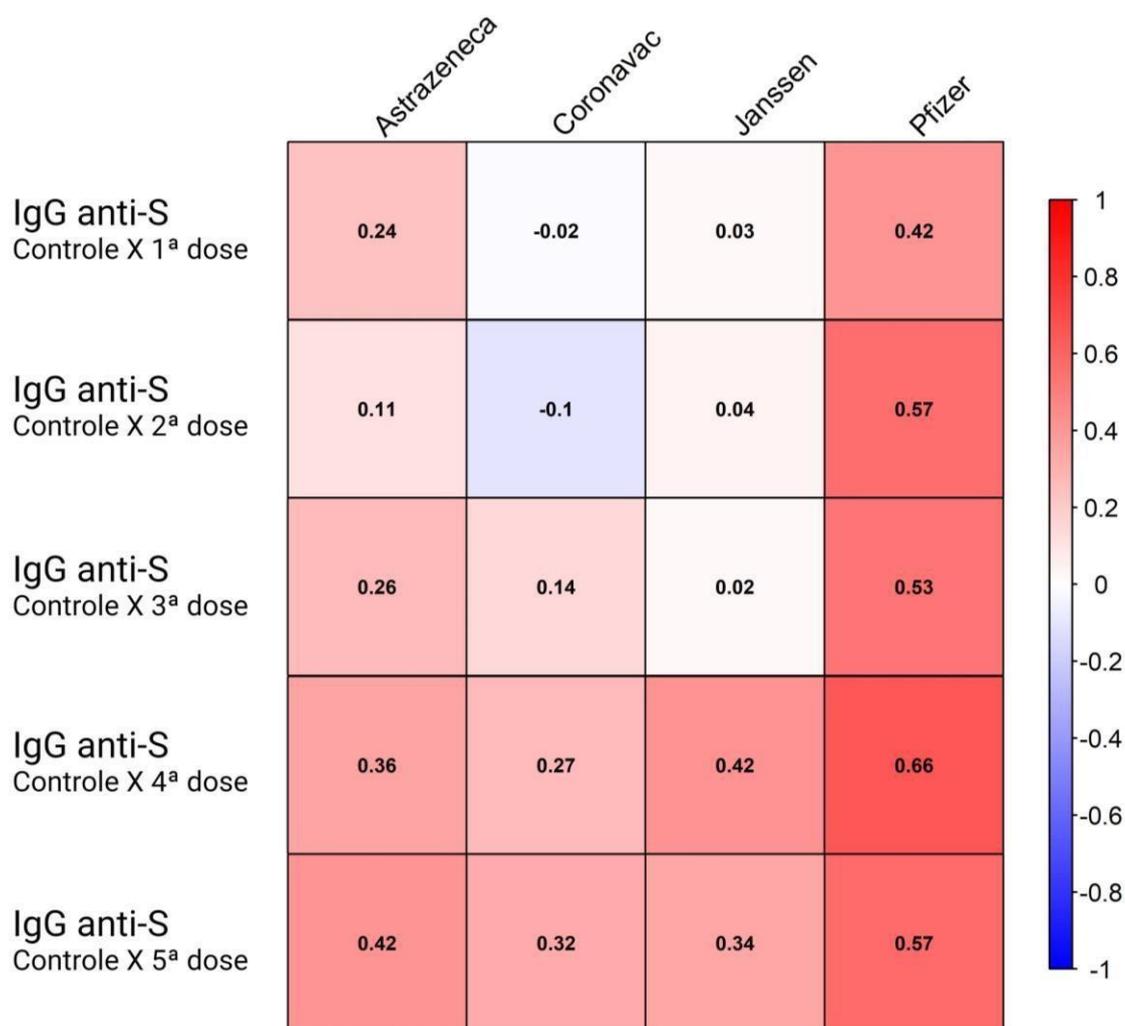
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.2.2 Vacinação

Para a vacinação, os resultados indicam uma forte correlação encontrada entre o número de doses da vacina da fabricante Pfizer e o aumento dos níveis de anticorpos IgG anti-S, quando comparados ao grupo controle não vacinado. Em todas as doses avaliadas, a Pfizer consistentemente apresentou correlações positivas significativas, especialmente a partir da segunda dose. A vacina AstraZeneca demonstrou uma correlação moderada com os níveis de anticorpos, com valores que aumentam gradualmente ao longo das doses. As vacinas CoronaVac e Janssen, por outro lado, mostraram correlações baixas ou

praticamente nulas nas primeiras doses. No entanto, a partir da terceira dose, observa-se um aumento na correlação, possivelmente devido a múltiplas combinações de fabricantes após a segunda dose. Isso é especialmente notável na quinta dose, com a predominância de utilização da fabricante Pfizer, utilizada na campanha da vacina Bivalente (Figura 15).

Figura 15 - Correlação entre diferentes fabricantes da vacina contra COVID-19 com os valores de titulação de anticorpos IgG anti-S em diferentes quantitativos de doses comparado ao grupo controle não vacinado.



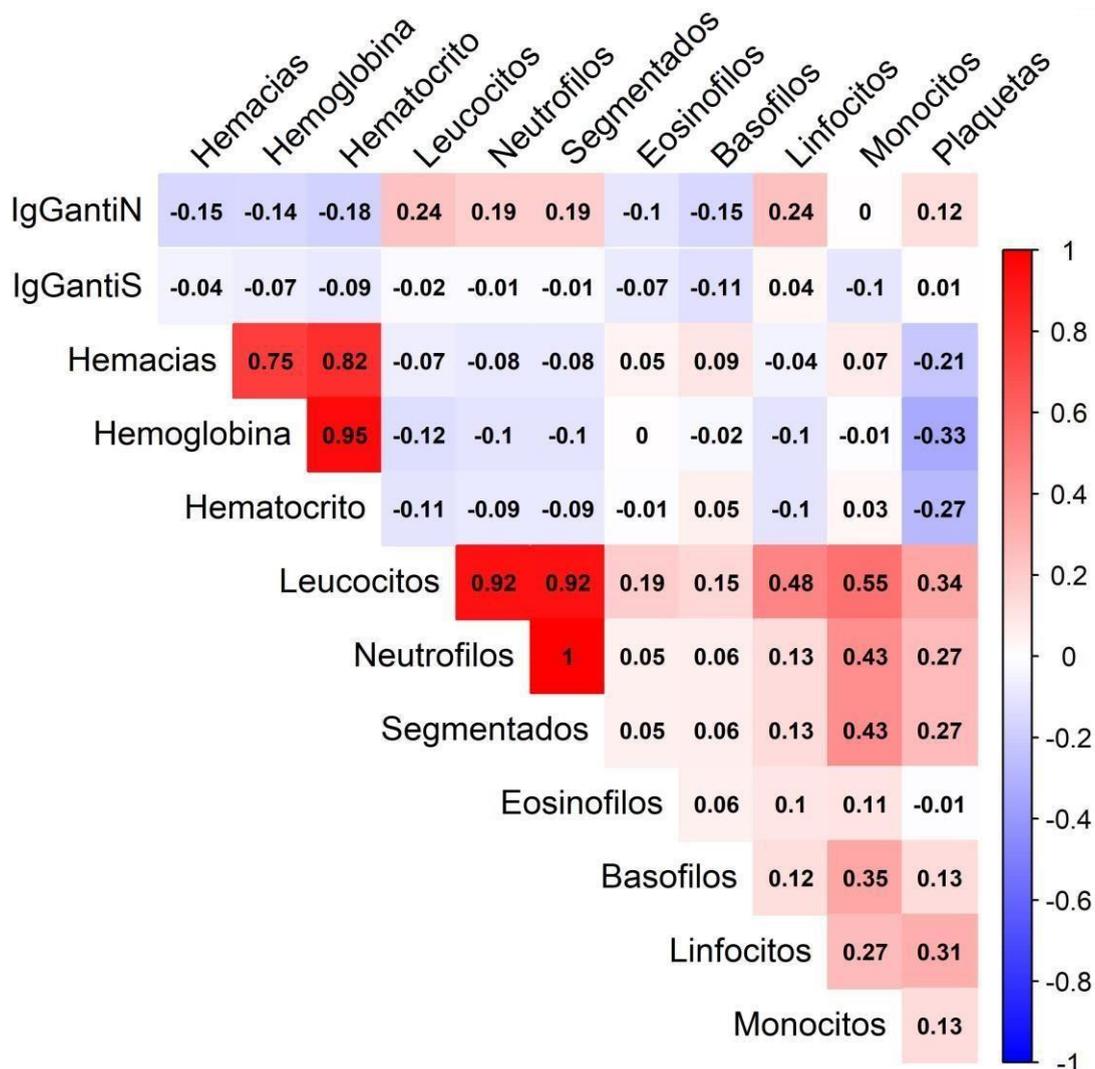
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.2.2 Exames realizados

Uma forte correlação positiva foi observada nos dados de hemograma obtidos, principalmente entre o número total de hemácias, os níveis de hemoglobina e o percentual de hematócrito no sangue e entre leucócitos e outras células de defesa do sistema

imunológico. Uma correlação moderada positiva fraca foi observada entre os valores de IgG anti-N e os valores de leucócitos e linfócitos, porém houve fraca correlação entre IgG anti-S e as variáveis sanguíneas (Figura 16).

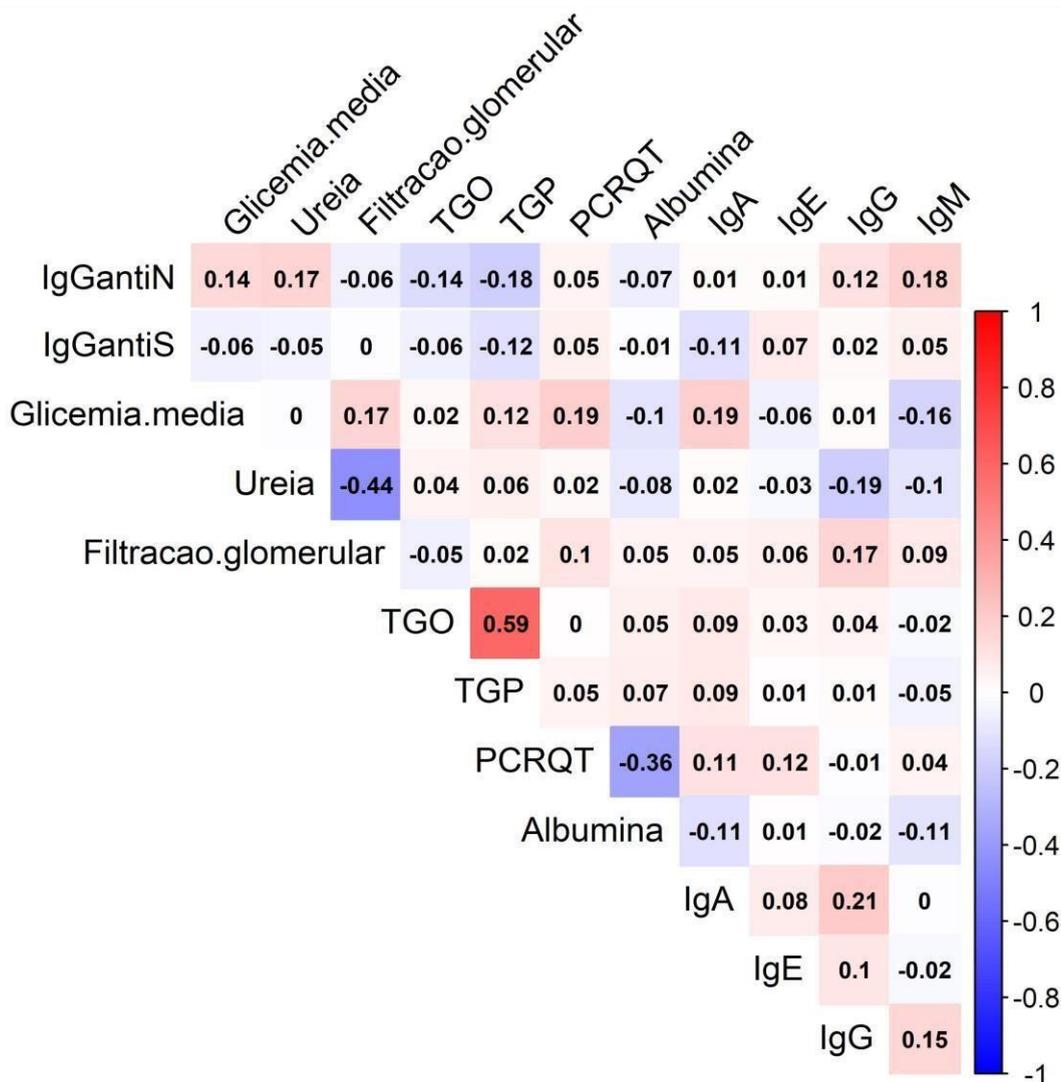
Figura 16 - Correlação entre níveis de titulação de IgG anti-N e anti-S com dados de hemograma completo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Para os demais exames bioquímicos e sorológicos realizados, foi possível observar uma correlação forte positiva entre os valores de transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP) (ambos marcadores bioquímicos da função hepática), além de uma associação moderada negativa entre os níveis de ureia e de filtração glomerular (ambos associados à função renal) e entre albumina e proteína C reativa (PCRQT) (ambas sintetizadas pelo fígado). Não houve correlação entre a titulação de anticorpos anti-SARS-CoV-2 e os exames realizados (Figura 17).

Figura 17 - Correlação entre níveis de titulação de IgG anti-N e anti-S com dados de exames bioquímico e sorológicos.

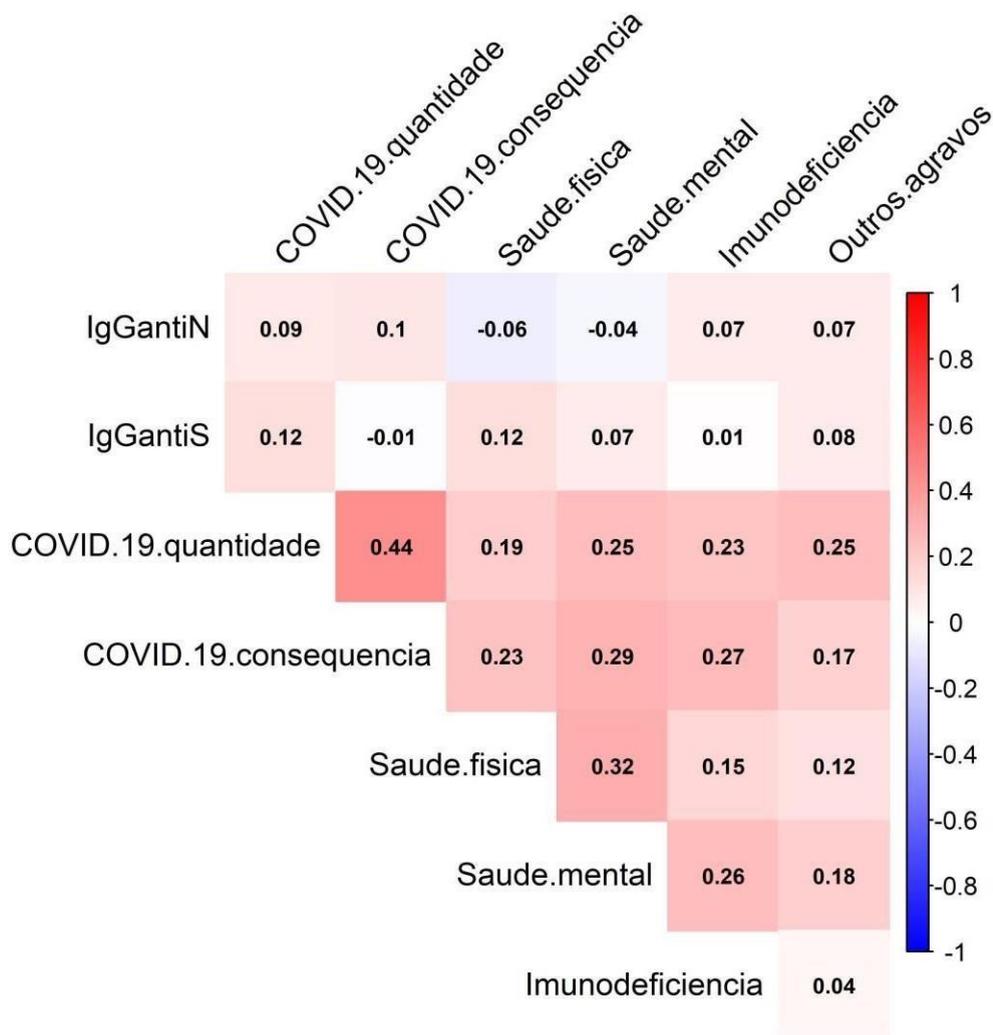


Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.2.2 Respostas autodeclaradas

A quantidade de casos relatados e as consequências observadas da COVID-19 mostraram correlações com todas as respostas autodeclaradas, indicando uma relação mútua entre as variáveis analisadas. Notou-se uma correlação significativa entre os escores de saúde física e mental, bem como entre a saúde mental e os escores de imunodeficiência. No entanto, não houve correlações fortes entre os níveis de anticorpos anti-SARS-CoV-2 e as respostas autodeclaradas, sugerindo que a resposta imunológica é influenciada por múltiplos fatores (Figura 18).

Figura 18 - Correlação entre níveis de titulação de IgG anti-N e anti-S com respostas autodeclaradas.



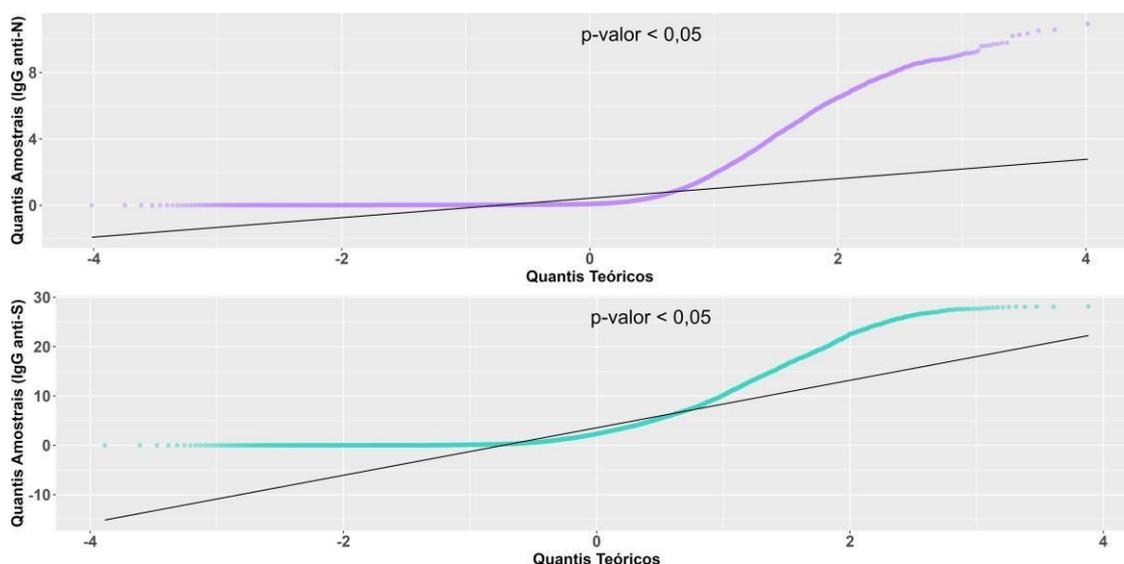
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.3 Análises estatísticas univariadas

5.2.3.1 Distribuição dos dados

Durante todo o período de estudo, os dados de titulação de anticorpos IgG anti-N e IgG anti-S apresentaram distribuições altamente assimétricas, não seguindo uma distribuição normal. O teste estatístico de *Anderson-Darling* confirmou a não-normalidade das distribuições, com p-valores abaixo de $2,2 \times 10^{-16}$ para ambos os ensaios (Figura 19).

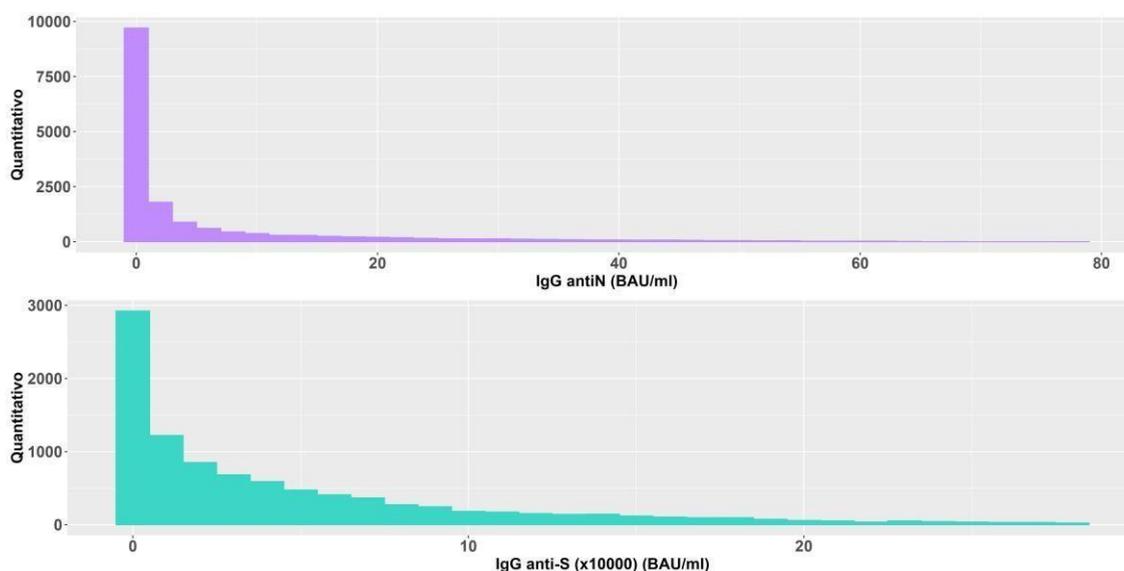
Figura 19 - Gráfico Quantile-Quantile para teste da normalidade das concentrações de IgG anti-N e IgG anti-S. Os histogramas mostram as distribuições das concentrações de IgG anti-N (BAU/ml) (gráfico superior em roxo) e IgG anti-S (BAU/ml) (gráfico inferior em verde) durante todo o período de estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Observou-se que a maioria das medições de anticorpos estava concentrada em valores baixos, com a presença de alguns valores extremamente elevados (Figura 20). Os dados analisados contribuem para uma distribuição exponencial ou assimétrica positiva.

Figura 20 - Distribuição dos valores de concentração para anticorpos IgG anti-N (BAU/ml) (gráfico superior em roxo) e IgG anti-S (BAU/ml) (gráfico inferior em verde) durante todo o período de estudo.



Fonte: Elaborado pelo autor.

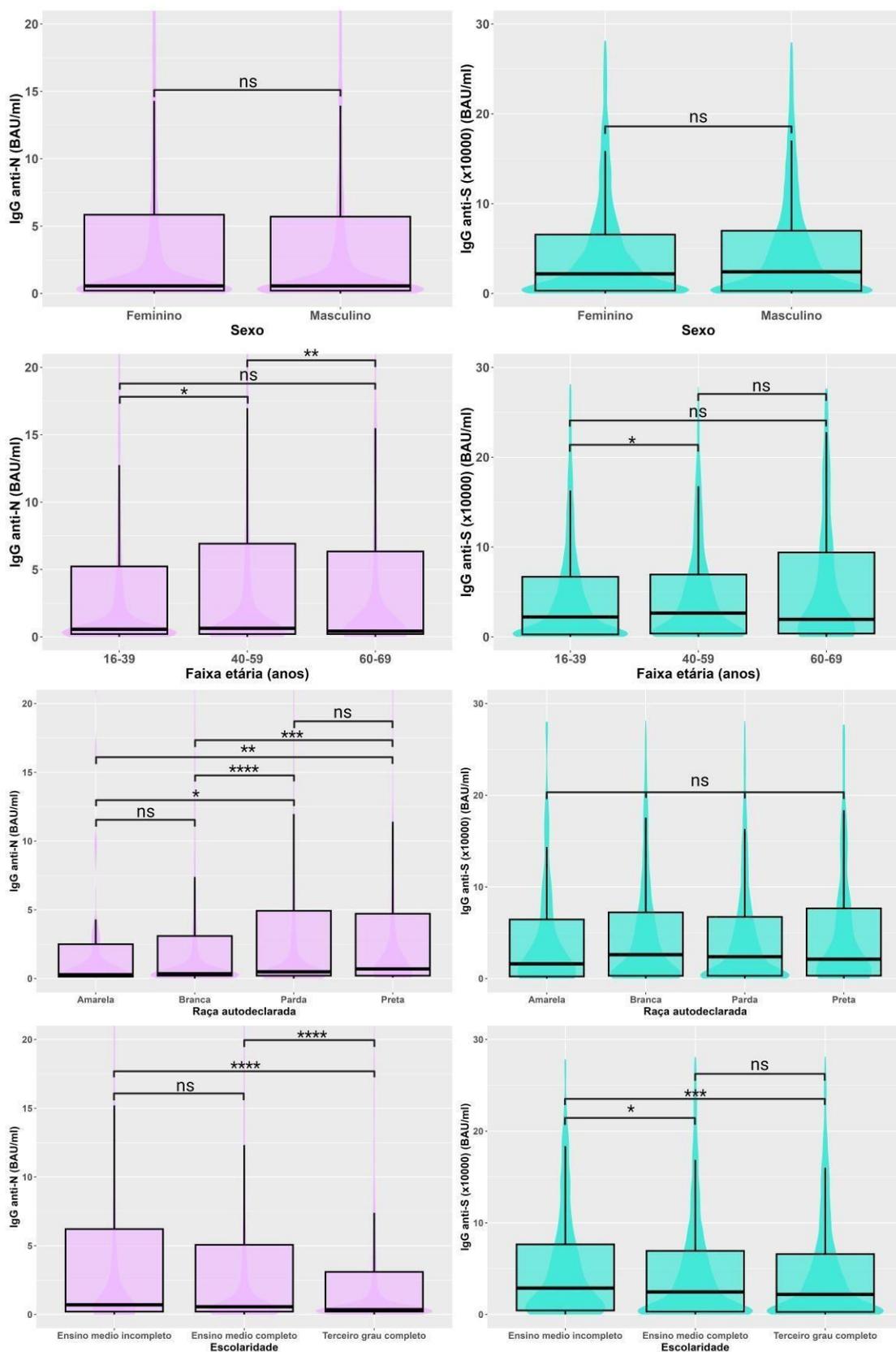
5.2.3.2 *Variação de resposta por variáveis sociodemográficas*

Para as variáveis sociodemográficas, tanto os níveis de IgG anti-N quanto de IgG anti-S não apresentam diferenças significativas entre indivíduos do sexo feminino e masculino (p-valor = 0,2403 para IgG anti-N e p-valor = 0,1878 para IgG anti-S). Porém quando consideramos as demais variáveis, diferenças significativas foram evidentes para a faixa etária tanto para o IgG anti-N (p-valor = 0,002), quanto para o IgG anti-S (p-valor = 0,007) e grau de escolaridade tanto para IgG anti-N ($2,2 \times 10^{-16}$), quanto para IgG anti-S (0,001). Para a raça autodeclarada, houve diferença significativa para IgG anti-N (p-valor = $1,8 \times 10^{-13}$ para IgG anti-N), porém não foi observada diferença para o IgG anti-S (p-valor = 0,304).

Após análises *post hoc* entre pares, nota-se diferenças mais pronunciadas em alguns grupos. Para a faixa etária, os níveis de anticorpos IgG anti-N dos grupos de 40-59 e 60-69 anos apresentam níveis significativamente mais altos em comparação à faixa de 16-39 anos. Para os níveis de anticorpos IgG anti-S, houve diferença apenas entre as faixas de 16-39 e 40-59 anos, com a faixa de 40-59 anos mostrando níveis mais elevados, enquanto as outras comparações não mostram diferenças significativas. Para a raça autodeclarada, as diferenças em relação ao IgG anti-N se concentraram entre raça amarela e parda, amarela e preta, branca e parda e branca e preta, com indivíduos autodeclarados da raça preta tendo o maior valor de mediana calculada. Para o IgG anti-S, não houve diferenças significativas para a variável raça autodeclarada. Ao considerar o grau de escolaridade, observa-se que os níveis de IgG anti-N permanecem estáveis entre os diferentes níveis educacionais e os níveis de IgG anti-S também são bastante consistentes entre os grupos, com uma ligeira tendência de aumento em indivíduos com ensino superior completo, mas sem diferenças significativas (Figura 21).

Esses resultados mostram que, embora inicialmente não pareça haver uma diferença significativa, elas são evidentes quando se considera a faixa etária, raça declarada e escolaridade entre alguns grupos. No entanto, o tamanho do efeito se mostrou pequeno ou muito pequeno para todas as análises de grupos pareados (Tabela 11). Esses resultados sugerem que as variáveis sociodemográficas podem influenciar os níveis de anticorpos em faixas específicas, mas com um impacto negligenciável de acordo com o tamanho do efeito.

Figura 21 - Análise da correlação entre variáveis sociodemográficas (sexo, faixa etária, raça autodeclarada e grau de escolaridade) com os níveis de anticorpos IgG anti-N (em roxo) e IgG anti-S (em verde).



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 11 - Análises de post hoc pelo teste de Dunn com ajuste pelo método de *Bonferroni* para dados sociodemográficos (faixa etária, raça autodeclarada e grau de escolaridade), conjuntamente com tamanho do efeito.

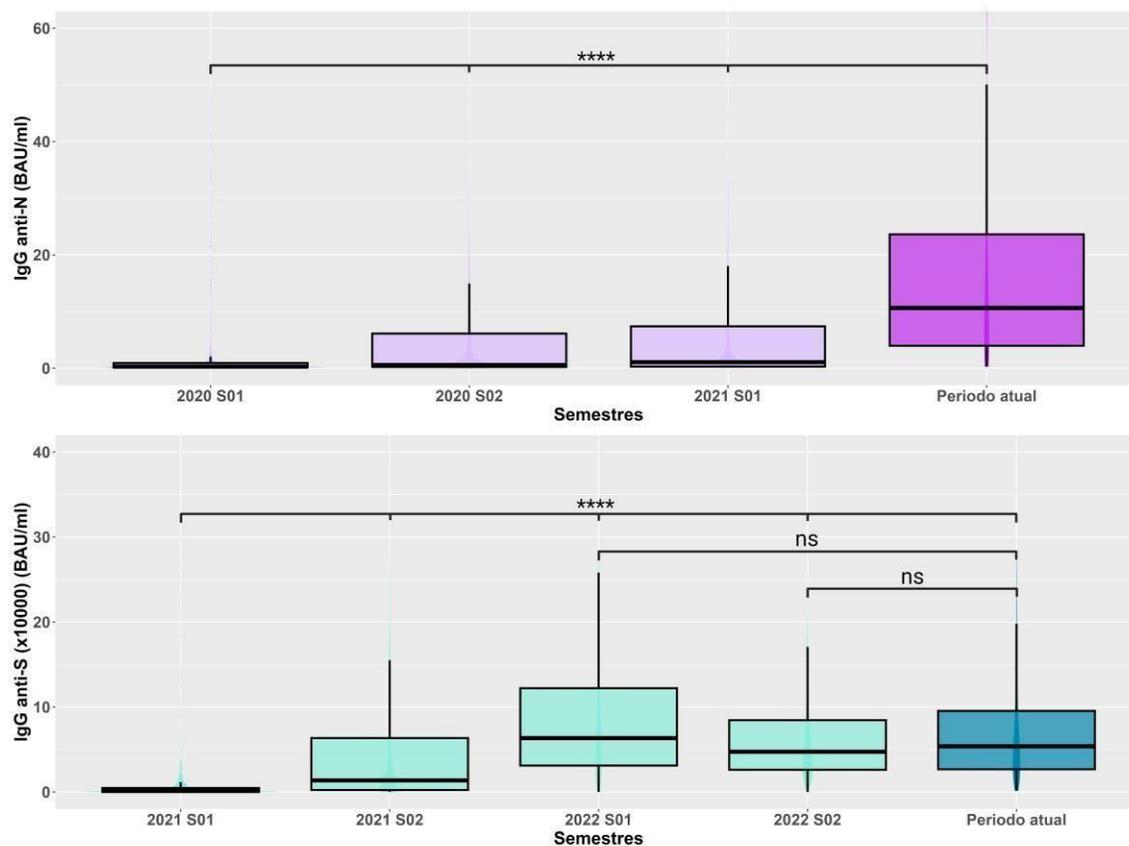
| Variável dependente | Grupo 1 | Grupo 2 | N1 | N2 | p-valor ajustado | Significância | Tamanho do efeito |
|---------------------|----------------------|--------------------|--------|--------|------------------------|----------------------|-------------------|
| IgG anti-N | 16-39 anos | 40-59 anos | 10.508 | 5.420 | 0,024 | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-N | 16-39 anos | 60-69 anos | 10.508 | 725 | 0,173 | Não significativo | - |
| IgG anti-N | 40-59 anos | 60-69 anos | 5.420 | 725 | 0,009 | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-S | 16-39 anos | 40-59 anos | 6.563 | 2.892 | 0,0132 | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-S | 16-39 anos | 60-69 anos | 6.563 | 235 | 0,320 | Não significativo | - |
| IgG anti-S | 40-59 anos | 60-69 anos | 2.892 | 235 | 1 | Não significativo | - |
| IgG anti-N | Amarela | Branca | 131 | 3.070 | 1 | Não significativo | - |
| IgG anti-N | Amarela | Parda | 131 | 10.653 | 0,025 | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-N | Amarela | Preta | 131 | 395 | 0,008 | Significativo | Pequeno |
| IgG anti-N | Branca | Parda | 3.070 | 10.653 | $3,42 \times 10^{-12}$ | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-N | Branca | Preta | 3.070 | 395 | $2,71 \times 10^{-4}$ | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-N | Parda | Preta | 10.653 | 395 | 1 | Não significativo | - |
| IgG anti-N | Ensino M. incompleto | Ensino M. completo | 1.316 | 8.147 | 0,518 | Não significativo | - |
| IgG anti-N | Ensino M. incompleto | Terceiro completo | 1.316 | 5.011 | $7,18 \times 10^{-12}$ | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-N | Ensino M. completo | Terceiro completo | 8.147 | 5.011 | $2,34 \times 10^{-22}$ | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-S | Ensino M. incompleto | Ensino M. completo | 861 | 5.187 | 0,028 | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-S | Ensino M. incompleto | Terceiro completo | 861 | 3.354 | $8,69 \times 10^{-4}$ | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-S | Ensino M. completo | Terceiro completo | 5.187 | 3.354 | 0,160 | Não significativo | - |

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.3.3 Variação de resposta por tempo

Os resultados revelaram uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de anticorpos ao longo do tempo, com p-valor de $2,2 \times 10^{-16}$ para ambos os exames de anticorpos. Para o IgG anti-N, a diferença parece estar relacionada às variações na mediana dos níveis de anticorpos, enquanto para o IgG anti-S, a diferença está associada às variações na distribuição dos dados nos períodos analisados. Esses achados sugerem que a resposta imunológica da população varia temporalmente, possivelmente em resposta às mudanças no contexto epidemiológico (Figura 22).

Figura 22 - Comparação temporal dos resultados quantitativos de IgG anti-N e anti-S por semestre, durante o período de 2020 a 2024.



Fonte: Elaborado pelo autor.

As análises *post hoc* indicaram que quase todas as comparações entre os grupos foram estatisticamente significativas para os níveis de IgG anti-N e IgG anti-S, com grau de significância. As únicas exceções foram entre o primeiro semestre de 2022 com o período atual e o segundo semestre de 2022 com o período atual para o IgG anti-S, evidenciando a estabilidade nas medianas durante esse período. O tamanho do efeito se mostrou na maioria dos grupos como médio ou grande, com efeito pequeno ou muito pequeno em alguns grupos, sendo eles o primeiro semestre de 2020 e os 2 semestres seguintes e a comparação entre os 2 semestres de 2022 (Tabela 12).

Tabela 12 - Análises de post hoc pelo teste de Dunn com ajuste pelo método de *Bonferroni* para dados temporais, conjuntamente com tamanho do efeito.

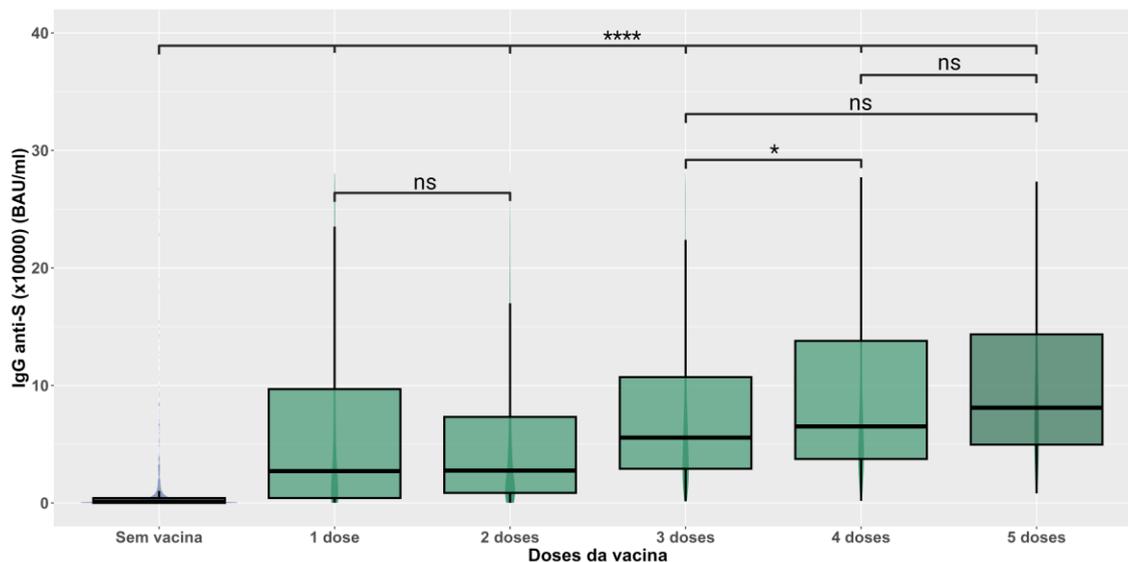
| Variável dependente | Grupo 1 | Grupo 2 | N1 | N2 | p-valor ajustado | Significância | Tamanho do efeito |
|---------------------|----------|----------|-------|-------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| IgG anti-N | 2020 S01 | 2020 S02 | 3.955 | 5.406 | $1,01 \times 10^{-76}$ | Significativo | Pequeno |
| IgG anti-N | 2020 S01 | 2021 S01 | 3.955 | 7.381 | $2,94 \times 10^{-164}$ | Significativo | Pequeno |
| IgG anti-N | 2020 S01 | Atual | 3.955 | 90 | $7,51 \times 10^{-39}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-N | 2020 S02 | 2021 S01 | 5.406 | 7.381 | $3,85 \times 10^{-16}$ | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-N | 2020 S02 | Atual | 5.406 | 90 | $8,24 \times 10^{-21}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-N | 2021 S01 | Atual | 7.381 | 90 | $2,11 \times 10^{-15}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 2021 S01 | 2021 S02 | 2.117 | 3.455 | $1,65 \times 10^{-218}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 2021 S01 | 2022 S01 | 2.117 | 924 | 0 | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 2021 S01 | 2022 S02 | 2.117 | 2.894 | 0 | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 2021 S01 | Atual | 2.117 | 311 | $2,60 \times 10^{-147}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 2021 S02 | 2022 S01 | 3.455 | 924 | $5,03 \times 10^{-106}$ | Significativo | Médio |
| IgG anti-S | 2021 S02 | 2022 S02 | 3.455 | 2.894 | $1,45 \times 10^{-147}$ | Significativo | Médio |
| IgG anti-S | 2021 S02 | Atual | 3.455 | 311 | $1,90 \times 10^{-31}$ | Significativo | Médio |
| IgG anti-S | 2022 S01 | 2022 S02 | 924 | 2.894 | $2,36 \times 10^{-4}$ | Significativo | Pequeno |
| IgG anti-S | 2022 S01 | Atual | 924 | 311 | 0,884 | Não significativo | - |
| IgG anti-S | 2022 S02 | Atual | 2.894 | 311 | 1 | Não significativo | - |

Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.3.4 Resposta prolongada à vacinação

Os grupos demonstraram uma variação significativa da resposta imunológica, com p-valor de $2,2 \times 10^{-16}$. Participantes com ausência da vacinação no momento da coleta apresentaram mediana de 1.109,8 BAU/ml, tendo poucos valores discrepantes. A mediana do grupo de primeira e segunda dose foram semelhantes, com valores de 26.963,3 BAU/ml e 27.454,2 BAU/ml respectivamente. O grupo de reforço apresentou valores ainda maiores com 56.252,1 BAU/ml e 66.195,0 BAU/ml para a primeira e segunda dose de reforço, respectivamente (Figura 23). As análises *post hoc* indicaram que quase todas as comparações entre os grupos foram estatisticamente significativas, com exceção da comparação feita entre o grupo de 1 dose com 2 doses e o grupo de 3 doses com 4 doses e com os valores atuais. As diferenças no p-valor ajustado por *Bonferroni* se encontram na comparação realizada com o grupo não vacinado. O tamanho do efeito também foi médio ou grande, com exceção entre 2 e 3 doses e entre 3 e 4 doses (Tabela 13).

Figura 23 - Comparação dos resultados quantitativos de IgG anti-S estratificados por doses da vacina.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 13 - Análises de post hoc pelo teste de Dunn com ajuste pelo método de *Bonferroni* para dados vacinais), conjuntamente com tamanho do efeito.

| Variável dependente | Grupo 1 | Grupo 2 | N1 | N2 | p-valor ajustado | Significância | Tamanho do efeito |
|---------------------|------------|---------|-------|-------|-------------------------|-------------------|-------------------|
| IgG anti-S | Sem vacina | 1 dose | 1.356 | 611 | $1,47 \times 10^{-126}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | Sem vacina | 2 doses | 1.356 | 1.282 | $1,34 \times 10^{-196}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | Sem vacina | 3 doses | 1.356 | 1.430 | 0 | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | Sem vacina | 4 doses | 1.356 | 571 | $2,13 \times 10^{-276}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | Sem vacina | 5 doses | 1.356 | 85 | $2,76 \times 10^{-65}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 1 dose | 2 doses | 611 | 1.282 | 1 | Não significativo | - |
| IgG anti-S | 1 dose | 3 doses | 611 | 1.430 | $2,21 \times 10^{-19}$ | Significativo | Pequeno |
| IgG anti-S | 1 dose | 4 doses | 611 | 571 | $4,36 \times 10^{-24}$ | Significativo | Médio |
| IgG anti-S | 1 dose | 5 doses | 611 | 85 | $1,23 \times 10^{-9}$ | Significativo | Médio |
| IgG anti-S | 2 doses | 3 doses | 1.282 | 1.430 | $1,04 \times 10^{-30}$ | Significativo | Pequeno |
| IgG anti-S | 2 doses | 4 doses | 1.282 | 571 | $2,32 \times 10^{-32}$ | Significativo | Médio |
| IgG anti-S | 2 doses | 5 doses | 1.282 | 85 | $2,39 \times 10^{-10}$ | Significativo | Grande |
| IgG anti-S | 3 doses | 4 doses | 1.430 | 571 | 0,0257 | Significativo | Muito pequeno |
| IgG anti-S | 3 doses | 5 doses | 1.430 | 85 | 0,1 | Não significativo | - |
| IgG anti-S | 4 doses | 5 doses | 571 | 85 | 1 | Não significativo | - |

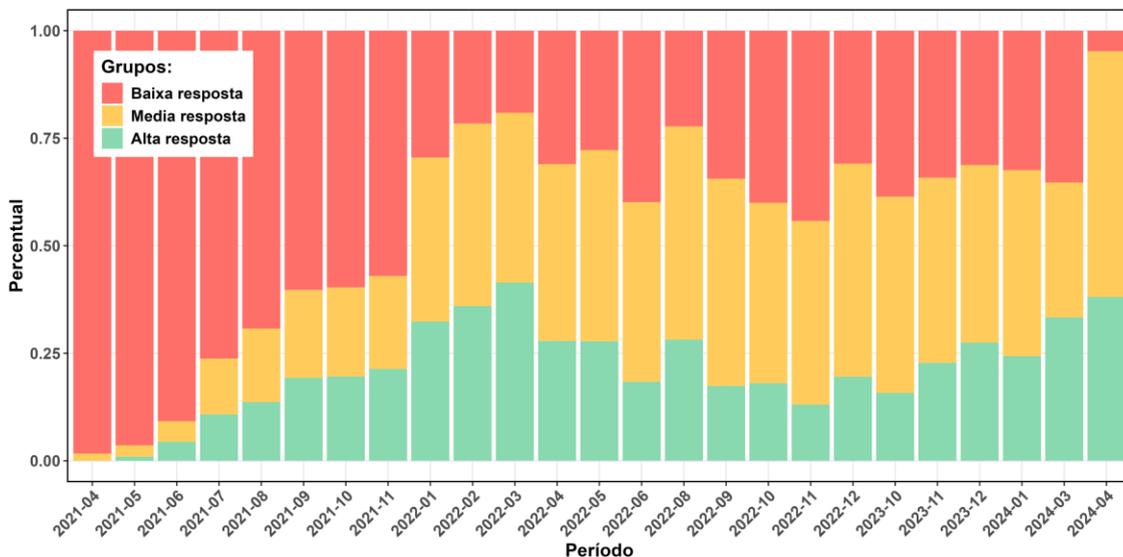
Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.4 Análises multivariadas

5.2.4.1 Distribuição dos grupos

A quantidade de exames com baixa resposta de anticorpos permaneceu predominante até o final de 2021, sofrendo uma redução significativa a partir de 2022, com o advento da VOC Ômicron. Após esse período, houve variação na distribuição dos grupos, com o grupo de alta resposta apresentando percentuais mais altos em 2022 e novamente em 2024 (Figura 24). No total, foram obtidos dados completos para 2.977 exames do grupo de Baixa resposta, 1.458 do grupo de Média resposta e 1.051 do grupo de Alta resposta.

Figura 24 - Percentual de grupos estratificados como “Baixa”, “Média” e “Alta” resposta, de acordo com a capacidade de neutralização das variantes atuais do SARS-CoV-2, separado por períodos mensais.



Fonte: Elaborado pelo autor.

5.2.4.2 Modelos de aprendizagem supervisionada

Após a etapa de otimização dos hiperparâmetros (*Grid Search*), para o algoritmo de *Support Vector Machine* (SVM), os melhores resultados foram alcançados com um valor C de 0,01, indicando uma forte regularização. A distribuição polinomial foi identificada como a melhor para os dados, com um grau polinomial de 2, sugerindo uma transformação quadrática. Além disso, o parâmetro gamma ideal foi 1, contribuindo para a definição da largura da função de kernel. No caso da Regressão Logística, o valor de 0,1 para a regularização (C) proporcionou um bom equilíbrio entre viés e variância. O modelo convergiu adequadamente com um máximo de 100 iterações. A penalidade L1

(lasso) foi a escolha mais eficaz, favorecendo a seleção de características e a simplicidade do modelo. A otimização foi realizada com o algoritmo Saga, adequado para grandes conjuntos de dados. Por fim, para o algoritmo de *Gradient Boosting*, uma taxa de aprendizado de 0,01 mostrou-se ideal, permitindo ajustes mais finos. A profundidade máxima das árvores foi fixada em 3, evitando o sobre ajuste. O número mínimo de amostras por folha foi de 1, permitindo folhas individuais, enquanto o número mínimo de amostras por divisão foi de 2, garantindo divisões significativas. O número de estimadores foi fixado em 200, equilibrando desempenho e tempo de computação. Finalmente, uma subamostragem de 0,9 foi escolhida, reduzindo o sobreajuste e melhorando a generalização do modelo (Tabela 14).

Tabela 14 - Melhores hiperparâmetros obtidos para cada modelo de Machine Learning testado no período de 2021 a 2024.

| Algoritmo | Hiperparâmetro | Resultado |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------|
| <i>Support Vector Machine</i> | Regularização (C) | 0,01 |
| | Distribuição | Polinomial |
| | Grau | 2 |
| | Gamma | 1 |
| Regressão Logística | Regularização (C) | 0,1 |
| | Máximo de interações | 100 |
| | Penalidade | L1 |
| | Otimização | <i>Saga</i> |
| <i>Gradient Boosting</i> | Taxa de aprendizado | 0,01 |
| | Profundidade máxima | 3 |
| | N.º mínimo de amostras por folha | 1 |
| | N.º mínimo de amostras por divisão | 2 |
| | N.º de estimadores | 200 |
| | Subamostragem | 0,9 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Na etapa de validação, nenhum dos modelos apresentou capacidade de distinguir entre valores de resposta considerados “médio” e “alto” com precisão (valor preditivo positivo), estando na margem dos 40%. Porém, todos os modelos apresentaram bons resultados na previsão da categoria “baixo”, tendo precisão em torno de 75%. O modelo gerado com maior acurácia foi utilizando o algoritmo de *GradientBoosting*, com diferença na escala de 2 a 3% com os outros algoritmos (Tabela 15).

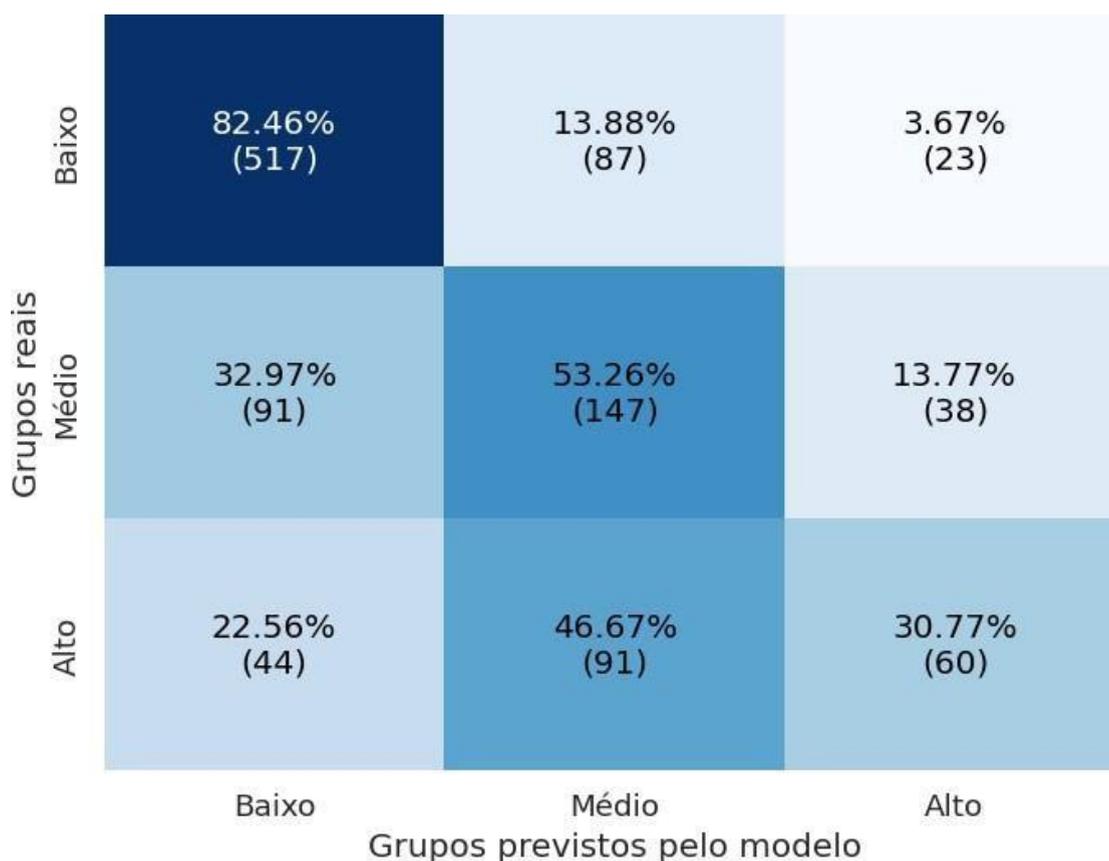
Tabela 15 - Comparação inicial de performance dos modelos de Machine Learning segregados por valores baixos, médios e altos, testados para a base de dados completa de 2021 a 2024.

| Algoritmo | Precisão | | | Recall | | | F1-score | | | Acurácia |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Baixo | Médio | Alto | Baixo | Médio | Alto | Baixo | Médio | Alto | |
| SVM | 0,77 | 0,39 | 0,42 | 0,82 | 0,50 | 0,21 | 0,79 | 0,44 | 0,28 | 0,61 |
| RL | 0,73 | 0,41 | 0,43 | 0,84 | 0,40 | 0,28 | 0,78 | 0,40 | 0,34 | 0,60 |
| GB | 0,77 | 0,43 | 0,51 | 0,82 | 0,51 | 0,31 | 0,79 | 0,46 | 0,38 | 0,63 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Para os dados de teste, o modelo utilizando o algoritmo de *GradientBoosting* revelou valores de classificação corretos para os grupos: “baixo” em 82,46% (n=517), “médio” em 53,26% (n = 147) e “alto” em 30,77% (n = 60) (Figura 25).

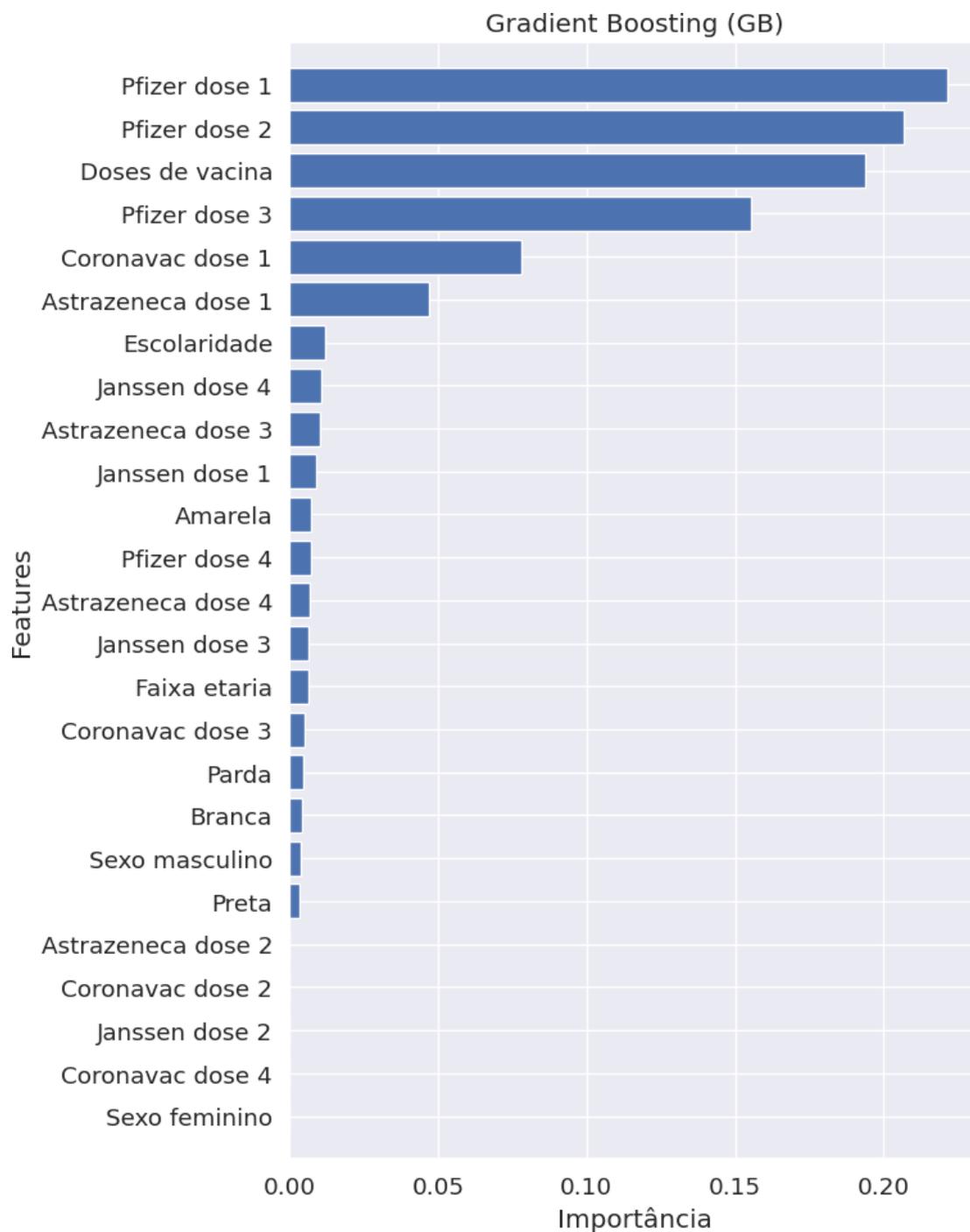
Figura 25 - Desempenho de classificação do modelo de Gradient Boosting diferentes respostas de anticorpos IgG anti-S do grupo teste (20% do total amostral), no período de 2021 a 2024.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Entre as *features* utilizadas, a vacinação destacou-se como o fator mais importante para a segregação dos grupos. A vacina da fabricante Pfizer demonstrou ser a mais significativa (Figura 26).

Figura 26 - Importância de cada feature utilizada pelo modelo de Gradient Boosting para classificação entre grupos de resposta de anticorpos IgG anti-S no período de 2021 a 2024.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ao reduzir o número de grupos, o modelo utilizando o algoritmo de *Gradient Boosting* permaneceu tendo a maior acurácia, sendo capaz de descrever com melhor precisão o grupo de valores “normais” (medianos e altos), mantendo uma elevada precisão para o grupo de valores “baixos” (Tabela 16).

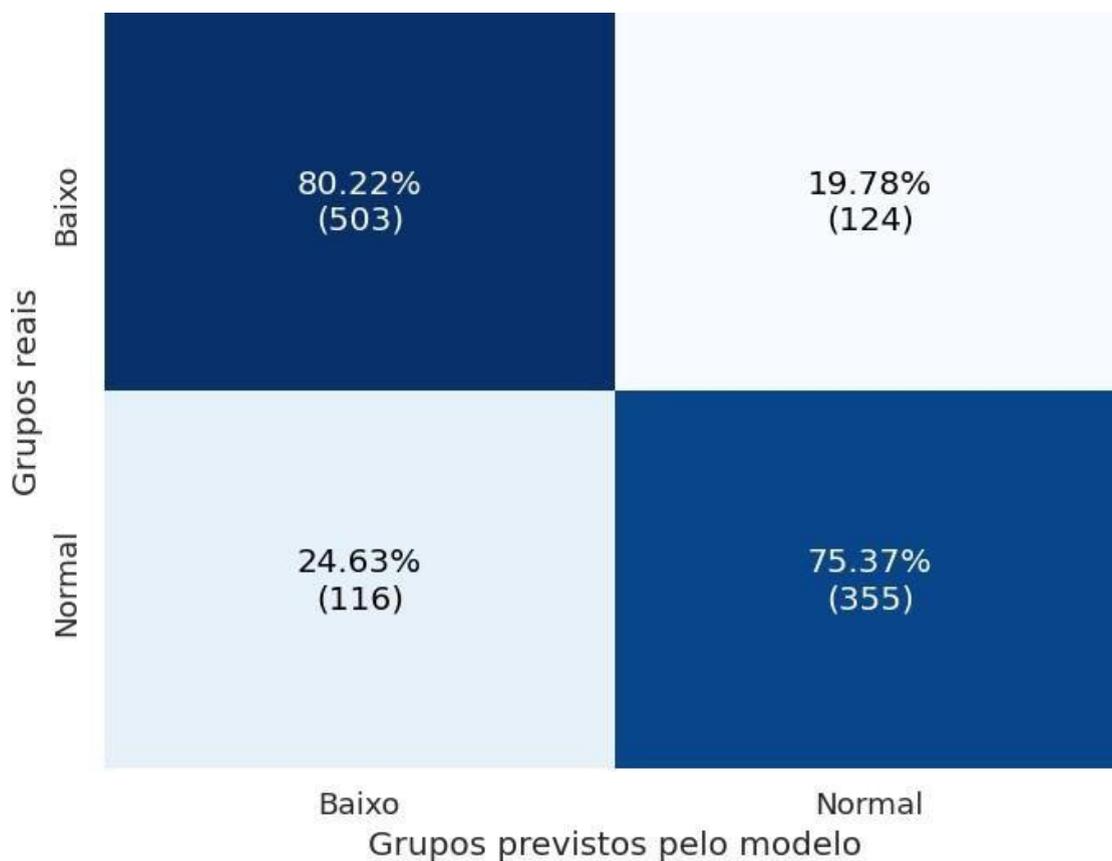
Tabela 16 - Nova comparação de performance dos modelos de Machine Learning segregados por valores baixos e normais (médios e altos), testados para a base de dados completa de 2021 a 2024.

| Algoritmo | Precisão | | Recall | | F1-score | | Acurácia |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Baixo | Normal | Baixo | Normal | Baixo | Normal | |
| SVM | 0,78 | 0,75 | 0,77 | 0,76 | 0,77 | 0,75 | 0,76 |
| RL | 0,78 | 0,70 | 0,71 | 0,78 | 0,74 | 0,74 | 0,74 |
| GB | 0,78 | 0,76 | 0,78 | 0,75 | 0,78 | 0,75 | 0,77 |

Fonte: Elaborado pelo autor.

Para os dados de teste, houve uma redução da classificação correta do grupo “baixo” para 80,22% (n=503), porém um aumento da classificação do grupo “normal” (médio e alto) para 75,37% (n=355) (Figura 27).

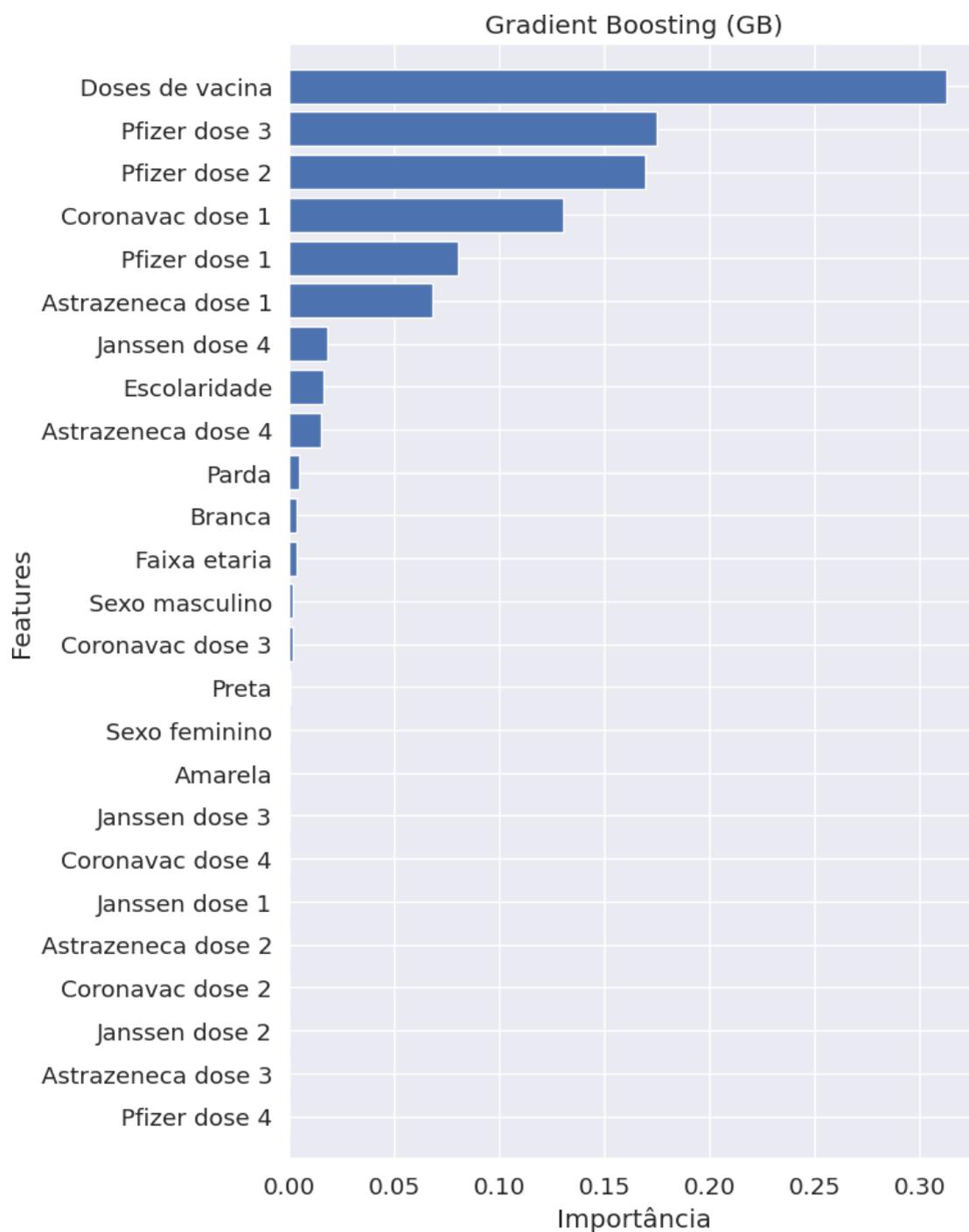
Figura 27 - Novo desempenho de classificação do algoritmo de Gradient Boosting para diferentes respostas de anticorpos IgG anti-S do grupo teste (20% do total amostral), no período de 2021 a 2024.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Entre as *features* utilizadas, a vacinação permaneceu como o fator mais importante para a segregação dos grupos, com a fabricante Pfizer permanecendo ser a mais significativa. Porém, houve uma importância muito maior para o número de doses da vacina aplicadas (Figura 28).

Figura 28 - Nova importância de cada parâmetro utilizado pelo modelo de Gradient Boosting para classificação entre grupos de resposta “Baixo” e “Normal” de anticorpos IgG anti-S no período de 2021 a 2024.

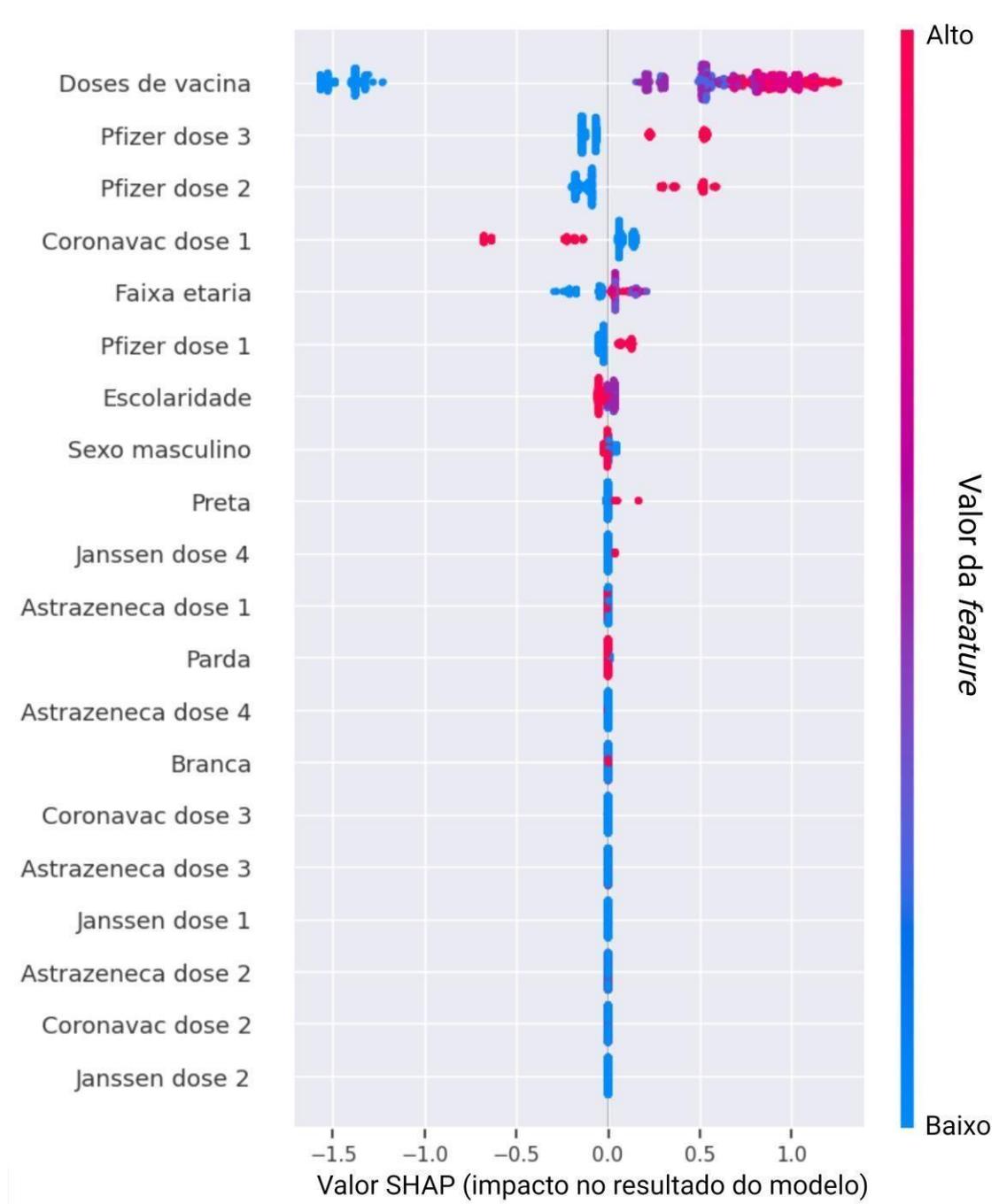


Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir da interpretação realizada usando o gráfico de SHAP, observa-se que as doses de vacina têm o maior impacto no modelo, com a maior concentração de pontos altos em valores positivos e de pontos baixos em valores negativos. Isso indica que um maior número de doses de vacina aumenta a probabilidade de a predição ser positiva (grupo de resposta “normal”), enquanto menor número de doses aumenta probabilidade de a predição ser negativa (grupo de resposta “baixa”). Entre as fabricantes de vacinas, a Pfizer, especialmente na segunda e terceira doses, apresenta um impacto positivo. A fabricante Coronavac, por outro lado, mostra um impacto reverso. Participantes que não tomaram a Coronavac dose 1 possuem tendência à valores positivos, indicando que ao tomarem a primeira dose com outras fabricantes, a tendência do modelo é classificar como uma predição positiva.

As variáveis sociodemográficas como sexo e raça autodeclarada tiveram valores SHAP próximos a zero, indicando uma não influência significativa para as predições. No entanto, a faixa etária e o nível de escolaridade exibiram impactos consideráveis. A faixa etária, em particular, mostra um padrão no qual valores mais elevados tendem a ter um impacto positivo, enquanto a escolaridade demonstra que níveis mais altos de educação estão associados a valores negativos, sugerindo um efeito contrário, porém pequeno (Figura 29).

Figura 29 - Gráfico SHAP do impacto das features no modelo de previsão por GradientBoosting para classificação entre grupos de resposta “Baixa” e “Normal” de anticorpos IgG anti-S no período de 2021 a 2024.



Fonte: Elaborado pelo autor.

6. DISCUSSÃO

A evolução adaptativa do SARS-CoV-2 ao cenário epidemiológico, na forma de variantes e linhagens mais competentes, moldou o contexto pandêmico, incentivando políticas públicas e períodos de isolamento (Martins; Guimarães, 2022). As inúmeras versões do vírus emergem como um fator agravante e confundidor, que somado à forte miscigenação da população brasileira, contribui para a existência de perfis distintos de resposta imune, alguns mais favoráveis e outros de maior susceptibilidade. Essa realidade permite a classificação da população em diferentes grupos e por conseguinte o direcionamento racional de medidas de prevenção, mitigação e intervenção (Celaschi, 2020; Sun et al., 2022). A sorovigilância de anticorpos específicos anti-SARS-CoV-2 permite discriminar e avaliar diferentes padrões de resposta e sua correlação a diferentes fatores, sejam eles de caráter sociodemográfico, vacinais ou associados a características individuais específicas, como padrões imunológicos, hematológicos, sorológicos ou bioquímicos (Janeway, 1993; Qi et al., 2022).

Ao utilizar uma base de dados robusta, com alta granularidade, o estudo permitiu uma análise detalhada, facilitando a identificação de padrões e a segregação/estratificação de grupos baseado em parâmetros objetivos, a partir da correlação entre a titulação de anticorpos específicos e as variáveis de estudo. Dados confiáveis e detalhados foram essenciais para a modelagem preditiva, ajudando no direcionamento de análises mais coerentes. Além disso, o uso de uma base de dados ampla e bem distribuída, em conjunto com centros de saúde, apoia a pesquisa científica, possibilitando estudos comparativos e longitudinais que aprofundam o conhecimento sobre a dinâmica da doença e suas variáveis contextuais. Os dados levantados, juntamente ao HEMOCE, permitiram não tão somente gerar uma base de conhecimento amplamente comparativa e abrangente para a população de Fortaleza, mas também prever como múltiplas variáveis configuram diferentes respostas a doença. As condições de saúde subjacentes permitiram uma compreensão mais completa de como a COVID-19 afeta diferentes grupos e fatores individuais, favorecendo ainda mais o estudo realizado.

Para os doadores de sangue contemplados no estudo, foi possível observar que participantes na faixa etária entre 40 e 59 anos apresentam mediana de resposta imunológica superior em relação aos outros grupos. Apesar de que no início da pandemia, indivíduos mais infectados pelo SARS-CoV-2 estarem entre 20 e 39 anos (Garzón; Moreno; Díaz, 2021), os resultados desse trabalho podem ser justificados por indivíduos

considerados em idade ativa (20 a 59 anos) serem mais frequentemente expostos à COVID-19, devido sua maior representação em setores trabalhistas e maior interação social (Sobotka et al., 2020), fator este que se apresenta fortemente relacionado com a resposta imunológica prolongada. Ademais, é importante considerar que indivíduos na faixa etária de 40 a 59 anos podem ter maior probabilidade de desenvolver uma resposta imunológica robusta devido à sua maturidade imunológica, que pode ser mais eficiente em comparação aos mais jovens (Kaufmann, 2019).

Fatores socioeconômicos e acesso desigual a recursos de saúde também desempenham um papel crítico na exposição e na resposta imunológica a infecções (Dowd; Aiello, 2009). Para complementar esse raciocínio, foi possível observar um valor de mediana mais alto de IgG anti-N no grupo autodeclarado de raça preta em comparação às outras raças, refletindo uma maior vulnerabilidade e exposição dessas pessoas durante a pandemia, possivelmente devido a dificuldades ou impossibilidade de realizar isolamento social efetivo (dos Santos et al., 2020). Esse resultado é reforçado pela ausência de diferenças significativas na resposta do IgG anti-S (característico para a imunidade vacinal), sugerindo que a resposta imunológica adquirida por meio da vacinação é semelhante entre as diferentes raças e sua variabilidade se deve, possivelmente, a maiores casos de infecção natural. Infelizmente, a variável raça-cor não é considerada pela OMS e pelo Ministério da Saúde brasileiro como um fator de risco para a infecção ou evolução para casos graves da doença, apesar de estudos apontarem o uma relação indireta (de Souza et al., 2020). Esses achados destacam a vulnerabilidade social de grupos marginalizados, que enfrentam maior risco de exposição a vírus e consequentes sintomas mais severos.

Essa variabilidade social é corroborada pela avaliação dos níveis de escolaridade. Participantes com ensino superior completo apresentaram uma resposta imunológica natural significativamente menor em comparação com outros níveis de escolaridade. Em contrapartida, aqueles com ensino médio incompleto mostraram uma resposta imunológica maior, indicando novamente variabilidade nas condições de vida e saúde que afetam a exposição ao vírus. Indivíduos com ensino superior completo tendem a ocupar posições profissionais que permitem maior distanciamento social e acesso a melhores condições de trabalho (Leal Filho et al., 2021). Além disso, esses indivíduos geralmente têm maior acesso à informação e a práticas preventivas, o que pode reduzir sua exposição a patógenos e, conseqüentemente, sua resposta imunológica natural pode ser menor por

falta de estímulos frequentes. Por outro lado, indivíduos com ensino médio incompleto, frequentemente expostos a trabalhos que envolvem maior contato social e condições de trabalho menos favoráveis, podem ter uma maior exposição ao vírus, resultando em uma resposta imunológica mais robusta devido à constante estimulação do sistema imunológico (Ferreira De Moura; Cristina; Masquio, 2014; Paulo, 2008).

As variáveis hematológicas, sorológicas e bioquímicas ofereceram uma visão clara das relações entre diferentes células sanguíneas e biomarcadores, permitindo algumas correlações fortes esperadas devido à interdependência biológica dessas medidas. Exemplos disso foram as correlações fortes entre parâmetros hematológicos (hemácias, hematócrito e hemoglobina), células do sistema de defesa (leucócitos, linfócitos, monócitos e segmentadas), além de exames característicos para função hepática (TGO e TGP). Por outro lado, a titulação de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 mostrou uma correlação fraca ou mediana para todos os parâmetros, sugerindo que outras análises ou fatores podem ser necessários para entender completamente seu papel. Observa-se que o IgG anti-N realmente tende a ser mais preciso para infecção natural, apresentando uma maior correlação entre células do sistema imunológico e níveis elevados de anticorpos quando comparado ao anti-S. Em pacientes com COVID-19, mudanças nos parâmetros hematológicos e sorológicos são evidentes, refletindo o impacto da doença (Jalil et al., 2021). De modo geral, a contagem de linfócitos, glóbulos vermelhos e anticorpos totais é prejudicada em graus variados, indicando comprometimento da resposta imunológica (Yuan et al., 2020). Essa variabilidade é reforçada pelas correlações fracas a moderadas das respostas autodeclaradas, sugerindo que as variáveis estudadas têm influências complexas umas sobre as outras.

Variações na mediana dos níveis de IgG anti-SARS-CoV-2 com múltipla significância foram observadas ao longo do tempo, de modo que o quantitativo de IgG anti-N aumentou progressivamente e a resposta de IgG anti-S teve períodos de aumento e estagnação de acordo com as imunizações e período de circulação de diferentes variantes. O aumento expressivo de IgG anti-S no primeiro semestre de 2022 possivelmente se apresenta como um misto entre imunização proveniente da vacinação e oriunda da infecção natural, com a introdução das doses de reforço (terceira e quarta dose) em Fortaleza e a circulação inicial da variante Ômicron e suas sublinhagens, sendo um ponto de inflexão importante. Essa variante possui mais de 50 mutações em comparação

às versões iniciais do vírus, sendo que muitas delas se concentram na região RBD da proteína *Spike*, alvo das principais fabricantes de vacina, contribuindo para uma evasão imunológica em potencial (Thye; Law, 2022). Estudos indicam uma diminuição gradual da eficácia vacinal após o surgimento dessas novas variantes, porém indivíduos com um alto nível de anticorpos IgG anti-S continuam tendo um risco significativamente menor de infecção (o que inclui casos graves) em comparação com aqueles com níveis médios ou baixos (Spiteri et al., 2024). A redução dos valores de IgG anti-S no segundo semestre de 2022 e no período atual (2023 e 2024) em relação ao primeiro semestre de 2022 se deve possivelmente a baixa adesão da população à vacina Bivalente, com estagnação em menos de 20%, segundo dados do Ministério da Saúde (<https://www.gov.br/pt-br>), e a não circulação de uma variante tão imunogênica como as primeiras versões da Ômicron, gerando ondas pandêmicas menos intensas. No entanto, a mediana da resposta imunológica permaneceu estável entre o segundo semestre de 2022 e período atual, mostrando uma excelente eficácia das múltiplas doses vacinais em manter a estabilidade imunológica. Esses dados corroboram com trabalhos mostrando que os níveis de anticorpos diminuem ao longo do tempo após a administração da vacina, mas aumentaram após nova administração, especialmente com um maior intervalo entre doses (Di Meo et al., 2022). De modo geral, a persistência de altos níveis de IgG anti-S, mesmo em períodos de baixa incidência de casos, ratifica o sucesso das campanhas de vacinação em aumentar a imunidade da população, mesmo após meses de sua aplicação.

Os resultados indicaram uma maior eficácia da vacina da Pfizer (BNT162B2) em induzir uma resposta imunológica específica, possivelmente devido à tecnologia inovadora de mRNA utilizada em sua formulação (De Soto, 2021). Esses achados são consistentes com os resultados dos testes iniciais da Pfizer, que na fase II/III, envolvendo mais de 44 mil voluntários, demonstrou uma eficácia global de 95% (WHO, 2020). Por outro lado, a vacina da fabricante Coronavac, ao qual apresentou o menor benefício entre as vacinas administradas em Fortaleza, revelou pouca diferença em relação ao grupo controle não vacinado. De acordo com a literatura, durante seus ensaios clínicos com 13.060 indivíduos de 8 estados brasileiros, a Coronavac teve uma capacidade geral de 50,39%, mas alcançou 100% de eficácia em casos moderados e 78% em casos graves (Oliveira et al., 2021), o que pode justificar seu menor potencial de resposta. A pandemia destacou a importância de desenvolver vacinas eficazes rapidamente e implementar estratégias inovadoras de vacinação que possam conter a propagação do vírus e suas

variantes. A utilização de tecnologias como o mRNA demonstrou eficácia e diversas vantagens, como seu elevado escalonamento (De Soto, 2021), o que é essencial para atender à demanda global em uma emergência de saúde pública, e a adaptação tecnológica para outras doenças infecciosas, potencialmente acelerando o desenvolvimento de vacinas para futuras pandemias.

Ao utilizar as múltiplas variáveis como *features* para o desenvolvimento de modelos de predição, o algoritmo de *Gradient Boosting*, um método que combina múltiplos modelos fracos (como árvores de decisão), demonstrou ter melhor resultado na validação quando comparado com os modelos lineares (SVM e Regressão Logística). Esse resultado demonstra que relações mais complexas estão presentes na base de dados amostral, não sendo então linearmente separáveis. Embora o *Gradient Boosting* tenha um risco de apresentar ruídos indesejáveis (*overfitting*), ele incorpora técnicas como a regularização e a interrupção do treinamento do modelo antes que ele comece a se ajustar demais aos dados de treinamento (*early stopping*), que ajudam a reduzir esse risco (Natekin; Knoll, 2013). Isso pode justificar seu melhor desempenho e adaptação para o conjunto de dados de validação. De modo geral, a alta precisão na previsão do grupo com baixa resposta neutralizante, variando entre 76% e 77%, indica que o modelo é eficaz em identificar potenciais candidatos que necessitam de maior atenção. No entanto, nenhum dos modelos se mostrou eficaz em segregar participantes com resposta média ou elevada. Esse dado pode indicar que fatores individuais muito mais específicos estão associados com o aumento ou diminuição prolongada de anticorpos, sendo necessário parâmetros adicionais, na forma de novas *features*, e estudos mais específicos para esses grupos.

De todas as *features* analisadas, a vacinação demonstrou ser o melhor parâmetro para prever a resposta imunológica neutralizante. Em particular, a vacina da fabricante Pfizer na segunda e terceira dose obteve grande importância na segregação dos grupos, apresentando valores SHAP positivos. Isso sugere que doses adicionais da fabricante Pfizer favorecem a previsão do modelo para o grupo com capacidade de neutralização. As outras fabricantes, principalmente a Coronavac na primeira dose, Astrazeneca na quarta dose e Janssen na primeira e quarta dose, obtiveram também impacto relevante, mas menos pronunciado em comparação com a Pfizer. A aplicação desses achados pode direcionar políticas públicas e estratégias de vacinação, garantindo que os esforços de imunização sejam otimizados para alcançar o máximo de eficácia e cobertura média da população.

7. CONCLUSÃO

Diante da complexidade e dinâmica da COVID-19, o estudo soroepidemiológico realizado em Fortaleza, Ceará, através de uma análise robusta com doadores de sangue, permitiu identificar padrões de resposta imune em diferentes grupos populacionais. O desenvolvimento de estratégias de monitoramento da resposta imunológica reforça a importância das campanhas de imunização contínuas, em fabricantes específicas e da adesão às doses de reforço, frente à evolução de novas variantes. O contínuo desenvolvimento e aplicação de metodologias avançadas, como as exploradas neste estudo, não apenas melhoram a compreensão das variabilidades populacionais para a manutenção de uma vigilância eficaz, mas também fortalece a capacidade de resposta a futuras ameaças de saúde pública, seja na forma de novas variantes ou vírus respiratórios distintos.

REFERÊNCIAS

- ADAPA, Sreedhar *et al.* **COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation.** [S. l.]: Elmer Press, 2020.
- ALENCAR, Carlos Henrique *et al.* High effectiveness of sars-cov-2 vaccines in reducing covid-19-related deaths in over 75-year-olds, Ceará State, Brazil. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [s. l.], v. 6, n. 3, 2021.
- ALKHATIB, Ramez *et al.* **A Brief Review of Machine Learning Algorithms in Forest Fires Science.** [S. l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2023.
- ARANTES, Ighor *et al.* Emergence and Spread of the SARS-CoV-2 Variant of Concern Delta across Different Brazilian Regions. **Microbiology Spectrum**, [s. l.], v. 10, n. 5, 2022. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.02641-21>.
- AZKUR, Ahmet Kursat *et al.* **Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19.** [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2020.
- BALAKUMAR, Pitchai; MAUNG-U, Khin; JAGADEESH, Gowraganahalli. **Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus.** [S. l.]: Academic Press, 2016.
- BALCOM, Erin F.; NATH, Avindra; POWER, Christopher. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. **Brain**, [s. l.], v. 144, n. 12, p. 3576–3588, 2021.
- BALLOW, M. *et al.* **Immunodeficiencies.** [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2009.
- BARNES, Christopher O. *et al.* Structures of Human Antibodies Bound to SARS-CoV-2 Spike Reveal Common Epitopes and Recurrent Features of Antibodies. **Cell**, [s. l.], v. 182, n. 4, p. 828-842.e16, 2020.
- BELLAN, Mattia *et al.* Simple parameters from complete blood count predict in-hospital mortality in covid-19. **Disease Markers**, [s. l.], v. 2021, 2021.
- BENEDETTI, Claudia *et al.* **COVID-19 and the Kidneys: An Update.** [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2020.
- BLOOM, David E.; CADARETTE, Daniel. **Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response.** [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2019.
- BORSOOK, David. **Neurological diseases and pain.** [S. l.]: Oxford University Press, 2012.
- BÖSMÜLLER, Hans *et al.* The pulmonary pathology of COVID-19. **Virchows Archiv**, [s. l.], p. 137–150, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>.
- BOURNAZOS, Stylianos; RAVETCH, Jeffrey V. Diversification of IgG effector functions. **International Immunology**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 303–310, 2017.

BOYLE, J. M.; BUCKLEY, R. H. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. **Journal of Clinical Immunology**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 497–502, 2007.

BRAGADOTTIR, Gudrun; REDFORS, Bengt; RICKSTEN, Sven Erik. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in critically ill patients with acute kidney injury - true GFR versus urinary creatinine clearance and estimating equations. **Critical Care**, [s. l.], v. 17, n. 3, 2013.

CAZZOLLA, Angela P. *et al.* Taste and smell disorders in COVID-19 patients: Role of interleukin-6. **ACS Chemical Neuroscience**, [s. l.], v. 11, n. 17, p. 2774–2781, 2020.

CELASCHI, S. The Impact of SARS-CoV-2 Variant to COVID-19 Epidemic in Brazil. [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.09.25.20201558>.

CHALKIAS, Spyros *et al.* A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 387, n. 14, p. 1279–1291, 2022.

CHAPEL, Helen *et al.* Primary immune deficiencies - principles of care. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 5, n. DEC, 2014.

CHEN, Mengyu *et al.* Clinical applications of detecting IgG, IgM or IgA antibody for the diagnosis of COVID-19: A meta-analysis and systematic review. **International Journal of Infectious Diseases**, [s. l.], v. 104, p. 415–422, 2021.

CHEN, Junzhe *et al.* **Inflammatory stress in sars-cov-2 associated acute kidney injury**. [S. l.]: Ivyspring International Publisher, 2021.

CHINEN, Javier; SHEARER, William T. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 125, n. 2 SUPPL. 2, 2010.

COOPER, Megan A. **Primary Immunodeficiencies - American Family Physician**. [S. l.: s. n.], 2003. Disponível em: www.aafp.org/afp.

DADRAS, Omid *et al.* **The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc, 2022.

DASGUPTA, Soumit; CRUNKHORN, Rosa. A History of pandemics over the ages and the human cost. **The Physician**, [s. l.], v. 6, n. 2, 2020.

DE SOTO, Joseph Angel. Evaluation of the Moderna, Pfizer/Biotech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for Covid-19. **Advance Research Journal of medical clinical and science**, [s. l.], v. 07, n. 01, 2021.

DE SOUZA, William Marciel *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, [s. l.], v. 4, n. 8, p. 856–865, 2020.

DELANGHE, Joris R.; SPEECKAERT, Marijn M. Creatinine determination according to Jaffe - What does it stand for?. **NDT Plus**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 83–86, 2011.

DELANY, Isabel; RAPPUOLI, Rino; DE GREGORIO, Ennio. **Vaccines for the 21st century**. [S. l.]: Blackwell Publishing Ltd, 2014.

DHARMARAJAN, Guha *et al.* **The Animal Origin of Major Human Infectious Diseases: What Can Past Epidemics Teach Us About Preventing the Next Pandemic?** [S. l.]: Compuscript Ltd, 2022.

DI MEO, Ashley *et al.* Evaluation of Three Anti-SARS-CoV-2 Serologic Immunoassays for Post-Vaccine Response. **Journal of Applied Laboratory Medicine**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 57–65, 2022.

DIETERICH, Douglas T; SPIVAK, Jerry L. **Hematologic Disorders Associated with Hepatitis C Virus Infection and Their Management CURRENT THERAPIES FOR HCV INFECTION Approved treatments for HCV include IFN-a2a and IFN-a2b monotherapy, pegylated IFN-a2a (PEG-IFN***Clinical Infectious Diseases*. [S. l.: s. n.], 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/37/4/533/331606>. .

DIGHRIRI, Ibrahim M *et al.* Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (BNT162b2) Side Effects: A Systematic Review. **Cureus**, [s. l.], 2022.

DIMBATH, Elizabeth *et al.* **Implications of microscale lung damage for COVID-19 pulmonary ventilation dynamics: A narrative review**. [S. l.]: Elsevier Inc., 2021.

DMITRI JOSIFOVICH IVANOVSKI. Ivanovski 1972. **Bacteriological Reviews**, [s. l.], v. 36, n. 2, p. 135–145, 1972.

DOS SANTOS, Márcia Pereira Alves *et al.* População negra e Covid-19: Reflexões sobre racismo e saúde. **Estudos Avancados**, [s. l.], v. 34, n. 99, p. 225–244, 2020.

DOU, I; ARD WATSON AXD HOMER BIGGS, W G. **CLINICA CHIMICA ACTA WITH BROMCRESOL GREEN**. Birmingham: [s. n.], 1970.

DOWD, Jennifer Beam; AIELLO, Allison E. Socioeconomic differentials in immune response. **Epidemiology**, [s. l.], v. 20, n. 6, p. 902–908, 2009.

EL AMRI, Hamid *et al.* Emergence and reemergence of viral zoonotic diseases: Concepts and factors of emerging and reemerging globalization of health threats. *In: EMERGING AND REEMERGING VIRAL PATHOGENS: VOLUME 1: FUNDAMENTAL AND BASIC VIROLOGY ASPECTS OF HUMAN, ANIMAL AND PLANT PATHOGENS*. [S. l.]: Elsevier, 2019. p. 619–634.

ELDENIZ, Fadime Ceyda *et al.* Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, 2022.

FARZANEGAN, Mohammad Reza; FEIZI, Mehdi; GHOLIPOUR, Hassan F. Globalization and the Outbreak of COVID-19: An Empirical Analysis. **Journal of Risk and Financial Management**, [s. l.], v. 14, n. 3, 2021.

FERREIRA DE MOURA, Andréia; CRISTINA, Deborah; MASQUIO, Landi. **A influência da escolaridade na percepção sobre alimentos considerados saudáveis**. [S. l.: s. n.], 2014.

FLOREANI, Annarosa; DE MARTIN, Sara. **COVID-19 and Autoimmune Liver Diseases**. [S. l.]: MDPI, 2022.

- FOLEY, Catherine; MACKEY, Michael C. **Dynamic hematological disease: A review.** [S. l.: s. n.], 2009.
- GARCIA-GARCIA, Guillermo *et al.* **Chronic kidney disease (CKD) in disadvantaged populations.** [S. l.]: Oxford University Press, 2015.
- GARZÓN, Natalia Esquivel; MORENO, Sonia Carreño; DÍAZ, Lorena Chaparro. **Role of novice family caregivers of dependent adults: A scoping review.** [S. l.]: Universidad de Santander, 2021.
- GRUPEL, Daniel *et al.* Kinetics of SARS-CoV-2 anti-S IgG after BNT162b2 vaccination. **Vaccine**, [s. l.], v. 39, n. 38, p. 5337–5340, 2021.
- GRUZIEVA, T.S.; ANTONYUK, O.Ya. Analysis of risk factors for severe COVID-19. **KIDNEYS**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 39–45, 2023.
- GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.
- GUPTA, Sunil *et al.* Comparing the performance of machine learning algorithms using estimated accuracy. **Measurement: Sensors**, [s. l.], v. 24, 2022.
- HABEHH, Hafsa; GOHEL, Suril. Machine Learning in Healthcare. **Current Genomics**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 291–300, 2021.
- HAQUE, S. K.Manirul *et al.* **A comprehensive review about SARS-CoV-2.** [S. l.]: Future Medicine Ltd., 2020.
- HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. **Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis.** [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020.
- HASÖKSÜZ, Mustafa; KILIÇ, Selcuk; SARAÇ, Fahriye. **Coronaviruses and sars-cov-2.** [S. l.]: Turkiye Klinikleri, 2020.
- HUANG, Xing-Jiu *et al.* Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques. [s. l.], 2006. Disponível em: <http://www.mdpi.org/sensors>.
- HUANG, Jessie *et al.* SARS-CoV-2 Infection of Pluripotent Stem Cell-Derived Human Lung Alveolar Type 2 Cells Elicits a Rapid Epithelial-Intrinsic Inflammatory Response. **Cell Stem Cell**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 962-973.e7, 2020.
- HUISMAN, W. *et al.* **Vaccine-induced enhancement of viral infections.** [S. l.: s. n.], 2009.
- ISEKI, Kunitoshi *et al.* **High Prevalence of Chronic Kidney Disease among Patients with Sleep Related Breathing Disorder (SRBD)Hypertens Res.** [S. l.: s. n.], 2008.
- JALIL, Abduladheem Turki *et al.* HEMATOLOGICAL AND SEROLOGICAL PARAMETERS FOR DETECTION OF COVID-19. **Jpurnal of Microbiology, Biotechnology and Food Science**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15414/jmbfs.4229>.

JALIL RASHEDI, Behroz Mahdavi Poor, Vahid Asgharzadeh, Mahya Pourostadi, Hossein Samadi Kafil, Ali Vegari, Hamid Tayebi-khosroshahi, Mohammad Asgharzadeh. Risk Factors for COVID-19. **Le Infezioni in Medicina**, [s. l.], p. 469–474, 2020.

JANEWAY, Charles A. How the Immune System Recognizes Invaders. [s. l.], 1993.

JEYANATHAN, Mangalakumari *et al.* **Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies**. [S. l.]: Nature Research, 2020.

JHA, Niraj Kumar *et al.* **Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations**. [S. l.]: Humana Press Inc., 2021.

JONES, Kate E. *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, [s. l.], v. 451, n. 7181, p. 990–993, 2008.

JOSHEE, Shreeya; VATTI, Nikhil; CHANG, Christopher. **Long-Term Effects of COVID-19**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2022.

KADOWAKI, Norimitsu; LIU, Yong-Jun. **Natural Type I Interferon-Producing Cells as a Link Between Innate and Adaptive Immunity** *Human Immunology*. [S. l.: s. n.], 2002.

KAMORUDEEN, Ramat Toyin; ADEDOKUN, Kamoru Ademola; OLARINMOYE, Ayodeji Oluwadare. **Ebola outbreak in West Africa, 2014 – 2016: Epidemic timeline, differential diagnoses, determining factors, and lessons for future response**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020.

KAUFMANN, Stefan H.E. **Immunology's coming of age**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2019.

KAYODE, Adeoye J. *et al.* **An overview of the pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of endemic human coronaviruses: A reflection on the past and present episodes and possible future outbreaks**. [S. l.]: MDPI, 2021.

KEYT, Bruce A. *et al.* **Structure, function, and therapeutic use of IgM antibodies**. [S. l.]: MDPI, 2020.

KHASNIS, Atul A.; NETTLEMAN, Mary D. **Global warming and infectious disease**. [S. l.: s. n.], 2005.

LAI, Chih Cheng *et al.* Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. **International Journal of Antimicrobial Agents**, [s. l.], v. 55, n. 4, 2020.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. **SARS-CoV-2 pathogenesis**. [S. l.]: Nature Research, 2022.

LAN, Jun *et al.* Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, [s. l.], v. 581, n. 7807, p. 215–220, 2020.

LAURENT-LEDRU, Vanina; THOMSON, Angus; MONSONEGO, Joseph. **Civil society: A critical new advocate for vaccination in Europe**. [S. l.: s. n.], 2011.

LEAL, María Celeste *et al.* **Interleukin-1beta and TNF-alpha: Reliable targets for protective therapies in Parkinson's disease?** [S. l.: s. n.], 2013.

LEAL FILHO, Walter *et al.* Impacts of COVID-19 and social isolation on academic staff and students at universities: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, [s. l.], v. 21, n. 1, 2021.

LECOQ, Hervé. **Découverte du premier virus, le virus de la mosaïque du tabac : 1892 ou 1898 ?** [S. l.: s. n.], 2001.

LI, Geng *et al.* **Coronavirus infections and immune responses**. [S. l.]: John Wiley and Sons Inc., 2020.

LI, Hao *et al.* Identification of COVID-19-Specific Immune Markers Using a Machine Learning Method. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [s. l.], v. 9, 2022.

LIMA, Danilo Lopes Ferreira *et al.* COVID-19 in the state of Ceará: Behaviors and beliefs in the arrival of the pandemic. **Ciencia e Saude Coletiva**, [s. l.], v. 25, n. 5, p. 1575–1586, 2020.

LIMA, Felicson Leonardo Oliveira *et al.* Diagnóstico da COVID-19: importância dos testes laboratoriais e dos exames de imagem. **Research, Society and Development**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. e259997162, 2020.

LIPSITCH, Marc; DEAN, Natalie E. Understanding COVID-19 vaccine efficacy. **Science**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.science.org>.

LIU, Ding X.; LIANG, Jia Q.; FUNG, To S. Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *In*: **ENCYCLOPEDIA OF VIROLOGY: VOLUME 1-5, FOURTH EDITION**. [S. l.]: Elsevier, 2020. v. 1–5, p. 428–440.

LO SASSO, Bruna *et al.* Evaluation of anti-sars-cov-2 s-rbd igg antibodies after covid-19 mrna bnt162b2 vaccine. **Diagnostics**, [s. l.], v. 11, n. 7, 2021.

LOPEZ-GIACOMAN, Salvador. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. **World Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 57, 2015.

LVERS, Louise C. *et al.* **HIV/AIDS, undernutrition, and food insecurity**. [S. l.: s. n.], 2009.

MADDUR, Mohan S. *et al.* **Natural Antibodies: from First-Line Defense Against Pathogens to Perpetual Immune Homeostasis**. [S. l.]: Springer, 2020.

MAGADUM, Ajit; KISHORE, Raj. **Cardiovascular Manifestations of COVID-19 Infection**. [S. l.]: NLM (Medline), 2020.

MAHESH, Batta. Machine Learning Algorithms-A Review. **International Journal of Science and Research**, [s. l.], 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/344717762>.

MALKI, Zohair *et al.* The COVID-19 pandemic: prediction study based on machine learning models. **Environmental Science and Pollution Research**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13824-7>.

MARTIN-DELGADO, Jimmy *et al.* Measuring the Impact of Future Outbreaks? A Secondary Analysis of Routinely Available Data in Spain. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 19, n. 21, 2022.

MARTINS, Thalyta Cassia de Freitas; GUIMARÃES, Raphael Mendonça. Distanciamento social durante a pandemia da Covid-19 e a crise do Estado federativo: um ensaio do contexto brasileiro. **Saúde em Debate**, [s. l.], v. 46, n. spe1, p. 265–280, 2022.

MCCUSKER, Christine; UPTON, Julia; WARRINGTON, Richard. Primary immunodeficiency. **Allergy, Asthma and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 14, 2018.

MCGEER, P. L. *et al.* Reactions of the Immune System in Chronic Degenerative Neurological Diseases. **Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques**, [s. l.], v. 18, n. S3, p. 376–379, 1991.

MEGANCK, Rita M.; BARIC, Ralph S. **Developing therapeutic approaches for twenty-first-century emerging infectious viral diseases**. [S. l.]: Nature Research, 2021.

MOGHADAS, Seyed M. *et al.* The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 117, n. 30, p. 17513–17515, 2020.

MONATH, Thomas P.; VASCONCELOS, Pedro F.C. Yellow fever. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 64, p. 160–173, 2015.

MÖNKEMÜLLER, Klaus; FRY, Lucia C.; RICKES, Steffen. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. **Revista Espanola de Enfermedades Digestivas**, [s. l.], v. 112, n. 5, p. 383–388, 2020.

MOORE, Daniella Campelo Batalha Cox *et al.* Low COVID-19 vaccine hesitancy in Brazil. **Vaccine**, [s. l.], v. 39, n. 42, p. 6262–6268, 2021.

MOUSAVIZADEH, Leila; GHASEMI, Sorayya. **Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2021.

MÜLLER, Andreas C; GUIDO, Sarah. **Introduction to Machine Learning with Python A GUIDE FOR DATA SCIENTISTS Introduction to Machine Learning with Python**. [S. l.: s. n.], 2016.

NATEKIN, Alexey; KNOLL, Alois. Gradient boosting machines, a tutorial. **Frontiers in Neurorobotics**, [s. l.], v. 7, n. DEC, 2013.

NAVECA, Felipe Gomes *et al.* COVID-19 in Amazonas, Brazil, was driven by the persistence of endemic lineages and P.1 emergence. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 27, n. 7, p. 1230–1238, 2021.

NDWANDWE, Duduzile; WIYSONGE, Charles S. **COVID-19 vaccines**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2021.

NOTARANGELO, Luigi D. Primary immunodeficiencies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 125, n. 2 SUPPL. 2, 2010.

OFFIT, Paul A. Bivalent Covid-19 Vaccines — A Cautionary Tale. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 388, n. 6, p. 481–483, 2023.

OLIVEIRA, Andresa Moura de *et al.* MECANISMO DE AÇÃO DAS VACINAS UTILIZADAS PARA A COVID-19 ATUALMENTE COMO USO EMERGENCIAL NO BRASIL. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 1087–1106, 2021.

PALACIO-NIÑO, Julio-Omar; BERZAL, Fernando. Evaluation Metrics for Unsupervised Learning Algorithms. [s. l.], 2019. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/1905.05667>.

PARADOWSKA-NOWAKOWSKA, Elżbieta *et al.* Long COVID-19 Syndrome Severity According to Sex, Time from the Onset of the Disease, and Exercise Capacity—The Results of a Cross-Sectional Study. **Life**, [s. l.], v. 13, n. 2, 2023.

PATEL, Kishan P *et al.* Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [s. l.], p. 2005–2011, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03961-1>.

PATHAK, Sushil; SHIRISHA, G.; RATNAM, K. Venkata. Dynamical behavior of a time-delayed infectious disease model with a non-linear incidence function under the effect of vaccination and treatment. [s. l.], 2023. Disponível em: <http://arxiv.org/abs/2307.00339>.

PATTERSON, Bruce K. *et al.* Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 12, 2021.

PAULO, São. **RITA BARRADAS BARATA**. [S. l.: s. n.], 2008.

PEREIRA, Marcos; OLIVEIRA, Ana MarluCIA. **Poverty and food insecurity may increase as the threat of COVID-19 spreads**. [S. l.]: Cambridge University Press, 2020.

PLATT, Lucinda; WARWICK, Ross. **Are some ethnic groups more vulnerable to COVID-19 than others?** [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: www.nuffieldfoundation.org.

PLOTKIN, Stanley A. Vaccines: Past, present and future. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 11, n. 4S, p. S5, 2005.

PODDIGHE, Dimitri; CAPITTINI, Cristina. **The Role of HLA in the Association between IgA Deficiency and Celiac Disease**. [S. l.]: Hindawi Limited, 2021.

PORTER, Anna K. *et al.* Antibody response to COVID-19 vaccines among workers with a wide range of exposure to per- and polyfluoroalkyl substances. **Environment International**, [s. l.], v. 169, 2022.

PREMRAJ, Avinash *et al.* **Nucleic acid and immunological diagnostics for SARS-CoV-2: Processes, platforms and pitfalls.** [S. l.]: Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2020.

QI, Hai *et al.* **The humoral response and antibodies against SARS-CoV-2 infection.** [S. l.]: Nature Research, 2022.

REDONDO, Natalia *et al.* **SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns.** [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2021.

RODHAIN, Francois. **Yellow fever: A brief history of a tropical Virosis.** [S. l.]: Elsevier Masson s.r.l., 2022.

RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. *et al.* **COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil.** [S. l.]: Elsevier USA, 2020.

RUBIN, Harvey. **MULTI-DISCIPLINARY ISSUES INTERNATIONAL FUTURES PROGRAMME.** [S. l.: s. n.], 2011.

SALDANHA MENNA BARRETO, Sérgio. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas Marcadores prognósticos e preditivos e sua importância na individualização do tratamento de pacientes com câncer de mama Aluno: Evandro de Azambuja.** [S. l.: s. n.], 2007.

SANDLER, Carolina X. *et al.* **Long COVID and post-infective fatigue syndrome: A review.** [S. l.]: Oxford University Press, 2021.

SCHMIDT, Suzanne Karr. **Interactive and sculptural printmaking in the renaissance.** [S. l.]: Brill Academic Publishers, 2018.

SCHOEMAN, Dewald; GORDON, Bianca; FIELDING, Burtram C. Coronaviruses. *In: ENCYCLOPEDIA OF INFECTION AND IMMUNITY.* [S. l.]: Elsevier, 2022. v. 2, p. 241–258.

SCHROEDER, Harry W.; CAVACINI, Lisa. Structure and function of immunoglobulins. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 125, n. 2 SUPPL. 2, 2010.

SCHWARTZ, Benjamin; GELLIN, Bruce. **Vaccination Strategies for an Influenza Pandemic** *The Journal of Infectious Diseases.* [S. l.: s. n.], 2005. Disponível em: <http://www.hhs>.

SHASTRI, Jayanthi S *et al.* **Accuracy of serological tests for COVID-: A systematic review and meta-analysis.** [S. l.: s. n.], 2019.

SHENOY, Santosh. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: A systematic review. **World Journal of Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 132–150, 2021.

SHEREEN, Muhammad Adnan *et al.* **COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses.** [S. l.]: Elsevier B.V., 2020.

SIMMS, Lorinda; BARRACLOUGH, Helen; GOVINDAN, Ramaswamy. Biostatistics primer: What a clinician ought to know-prognostic and predictive factors. **Journal of Thoracic Oncology**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 808–813, 2013.

SINGH RAHI, Mandeep *et al.* Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. **Annals of Hematology**, [s. l.], p. 309–320, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>.

SOBOTKA, Tomáš *et al.* Age, gender and COVID-19 infections. **MedRxiv**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.05.24.20111765>.

SPITERI, Gianluca *et al.* Protective role of SARS-CoV-2 anti-S IgG against breakthrough infections among European healthcare workers during pre and post-Omicron surge—ORCHESTRA project. **Infection**, [s. l.], 2024.

SUN, Jiumeng *et al.* **COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives**. [S. l.]: Elsevier Ltd, 2020.

SUN, Yamin *et al.* Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant. **Journal of Biosafety and Biosecurity**, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 33–37, 2022.

TANG, Yujun *et al.* **Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies**. [S. l.]: Frontiers Media S.A., 2020.

TANG, Julian W.; TAMBYAH, Paul A.; HUI, David S.C. **Emergence of a novel coronavirus causing respiratory illness from Wuhan, China**. [S. l.]: W.B. Saunders Ltd, 2020.

TENTHOREY, Jeannette L; EMERMAN, Michael; MALIK, Harmit S. Evolutionary Landscapes of Host-Virus Arms Races. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-072621->.

THYE, Angel Yun Kuan; LAW, Jodi Woan Fei. **A Variant of Concern (VOC) Omicron: Characteristics, Transmissibility, and Impact on Vaccine Effectiveness**. [S. l.]: HH Publisher, 2022.

TORRES MUNGUÍA, Juan Armando *et al.* A global dataset of pandemic- and epidemic-prone disease outbreaks. **Scientific Data**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2022.

VABRET, Nicolas *et al.* **Immunology of COVID-19: Current State of the Science**. [S. l.]: Cell Press, 2020.

VIRANI, Ahmed *et al.* Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. **IDCases**, [s. l.], v. 20, 2020.

VORA, Neil M. *et al.* Interventions to Reduce Risk for Pathogen Spillover and Early Disease Spread to Prevent Outbreaks, Epidemics, and Pandemics. **Emerging Infectious Diseases**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. E1–E9, 2023.

WEI, Qi *et al.* Risk factors for severe COVID-19 outcomes: a study of immune-mediated inflammatory diseases, immunomodulatory medications, and comorbidities in a large US healthcare system. [s. l.], 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2023.06.26.23291904>.

WEISS, Robin A; SANKARAN, Neeraja. Emergence of epidemic diseases: zoonoses and other origins. **Faculty Reviews**, [s. l.], v. 11, 2022.

WHO. **mRNA vaccines against COVID-19: Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine BNT162b2 Prepared by the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization Working Group on COVID-19 vaccines**. [S. l.: s. n.], 2020.

WILLIAMS, Roger. **Global challenges in liver disease**. [S. l.: s. n.], 2006.

WILLIAMS, Jane *et al.* How should we conduct pandemic vaccination? **Vaccine**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 994–999, 2021.

WOOLHOUSE, Mark *et al.* Human viruses: Discovery and emergence. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [s. l.], v. 367, n. 1604, p. 2864–2871, 2012.

WU, Jian *et al.* **Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis**. [S. l.]: Baishideng Publishing Group Co, 2020.

XING, Yanqing *et al.* Predictors of COVID-19 Severity in Elderly Patients Infected by Omicron in China, 18 December 2022–5 February 2023. **Infection and Drug Resistance**, [s. l.], v. 16, p. 4505–4518, 2023.

YUAN, Xiaohong *et al.* Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients. **International Journal of Hematology**, [s. l.], v. 112, n. 4, p. 553–559, 2020.

YUKI, Koichi; FUJIOGI, Miho; KOUTSOGIANNAKI, Sophia. **COVID-19 pathophysiology: A review**. [S. l.]: Academic Press Inc., 2020.

ZADEH, Nadia Mohammad *et al.* **Review Article Mechanism and adverse effects of COVID-19 drugs: a basic review** *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. [S. l.: s. n.], 2021. Disponível em: www.ijppp.org. .

ZHANG, Hanqi *et al.* Epidemic propagation dynamics of an SIS model on networks with population mobility between regions. [s. l.], 2023. Disponível em: <https://orcid.org/0000-0002-0115-7750>.

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CONSELHO DE ÉTICA EM
PESQUISA DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ**

CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: BIOSSEGURANÇA DO SANGUE E COMPONENTES, INOVAÇÃO EM SAÚDE NO CEARÁ - ESTUDO BIOSCIENCE

Pesquisador: Fabio Miyajima

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22873219.0.0000.8152

Instituição Proponente: SECRETARIA DA SAUDE DO ESTADO DO CEARA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.345.218

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende aprimorar a vigilância e biossegurança da transfusão de sangue e hemocomponentes frente às infecções potencialmente transmissíveis pelo sangue. Assim, os avanços tecnológicos têm provocado a mostra de técnicas, modelos e estratégias dinâmicas no contexto dos serviços em bancos de sangue. Desse modo, além do protocolo normativo relacionado à doação de sangue, incluindo avaliação clínica e imunológica para principais doenças como Chagas, sífilis, HIV, HTLV e Hepatites B e C, são previstos estudos para Leishmaniose, arbovírus (DENV, CHKV, ZIKV) e SARS-CoV-2. A emenda atualiza o desenho da coleta, a inclusão de recrutamento com aplicação de TCLE a doadores que porventura forem convocados pelo serviço de hemovigilância, e a testagem molecular equivalente para os ensaios sorológicos obrigatórios pertinentes aos

participantes. Os resultados serão validados em programas estatísticos onde serão customizados para análise, além de modelagens epidemiológicas e para têmporo-espacial dos casos suspeitos e confirmados. Serão considerados valores de $p < 0,005$ (5%).

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILLO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo principal: Implementação de abordagens translacionais visando a biossegurança da transfusão de sangue e hemocomponentes frente a arbovirose e leishmaniose visceral no Estado do Ceará. **Objetivos específicos:** a) Validar detecção direta de leishmaniose por método molecular, correlacionando positividade do PCR em plasma com positividade do PCR em "buffy-coat"; b) Determinar incidência de arbovirose, SARS-CoV-2 e prevalência de leishmaniose em doadores de sangue da rede pública do estado do Ceará, avaliando-se o nível de infecções assintomáticas, coinfeções e risco de transmissão horizontal por transfusão sanguínea; c) Fornecer evidências e subsídios para o contínuo aprimoramento dos testes existentes bem como o desenvolvimento de inovações voltadas para o sistema de saúde. d) Avaliar o georreferenciamento e sazonalidade de leishmaniose e arbovirose no Estado do Ceará; e) Avaliar longitudinalmente o comportamento clínico da infecção transmitida por transfusão, bem como monitoramento de doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará; f) Formular mecanismos de intervenção e políticas para melhoria da qualidade dos hemocomponentes baseado nos achados deste estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos que podem ocorrer são relacionados à doação de sangue e coleta de amostras de sangue, como dor no local da punção e hematoma. Quanto aos benefícios, para além da melhor compreensão sobre as doenças transmissíveis pelo sangue e o seu risco, o participante que apresentar resultado reativo para uma dada doença, será encaminhado para acompanhamento clínico e realização de outros exames, se necessário.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A emenda serve-se ainda para fins de atualização da carta de fiel depositário e do TCLE. Também propõe a testagem molecular e sorológica para COVID-19, bem como à avaliação longitudinal do participante, seguimento e coleta de dados através de questionário físico ou eletrônico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O referido projeto apresentou os documentos, termos e compromissos previstos para aprovação e viabilidade ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará não encontrou pendências e concebeu parecer favorável ao andamento do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP recomenda fortemente que qualquer alteração do projeto analisado seja comunicada imediatamente ao comitê. Sugerimos ainda o acompanhamento do projeto por este comitê através de relatório parcial de atividades anualmente.

O CEP não se responsabiliza por transferência do material armazenado em biorrepositório para outro biobanco, bem como entende que o uso desse material para outra finalidade necessita de autorização e/ou consentimento.

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILLO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

Continuação do Parecer: 4.345.218

**CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE**



Continuação do Parecer: 4.345.218

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|----------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_157336_6_E1.pdf | 05/10/2020 23:57:51 | | Aceito |
| Outros | Carta_CEP_HEMOCE_Adendo2.pdf | 05/10/2020 23:56:40 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Outros | BSC_termo_Fiel_Depositario_HEMOCE_3.pdf | 05/10/2020 23:55:53 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_Biosseguranca_CEP_rev5.pdf | 05/10/2020 23:54:05 | Fabio Miyajima | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_revisado_BIOSCIENCE_v5.pdf | 05/10/2020 23:53:49 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha_de_Rosto_202009.pdf | 18/09/2020 14:20:51 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Outros | SF6D_Bioscience.pdf | 17/09/2020 19:10:18 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Outros | Form_Coleta_Dados_BIOSCIENCE_v2.pdf | 17/09/2020 19:09:17 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | DECLARACAO_CIENCIA_PARTICIPANTES.pdf | 01/10/2019 13:52:49 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | Biorrepositorio.pdf | 26/09/2019 15:34:32 | Fabio Miyajima | Aceito |

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

E-mail: luizivando@uol.com.br

Telefone: (85)3101-2273

| | | | | |
|------------------|--|------------------------|----------------|--------|
| Parecer Anterior | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_ CEP_2274832.pdf | 02/05/2019 10:42:41 | Fabio Miyajima | Aceito |
| Parecer Anterior | PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_ CEP_2175534.pdf | 02/05/2019 10:42:34 | Fabio Miyajima | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CENTRO DE HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ -
HEMOCE



Continuação do Parecer: 4.345.218

FORTALEZA, 18 de Outubro de 2020

Assinado por: _____

Luiz Ivando Pires Ferreira Filho (Coordenador(a))

Endereço: Av. José Bastos nº 3390 - Sala - Prof. Murilo Martins

Bairro: RODOLFO TEOFILO

CEP: 60.431-086

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3101-2273

E-mail: luizivando@uol.com.br

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Doadores de Sangue

Título abreviado da Pesquisa: BIOssegurança do Sangue e Componentes, Inovação Em Saúde No Ceará (Estudo BIOSCIENCE)

Pesquisadores responsáveis: Luciana Maria de Barros Carlos, Franklin Cândido Santos e Fábio Miyajima

Prezado (a), gostaríamos de convidá-lo(a) a participar deste projeto de pesquisa. Esse convite está sendo feito aos doadores de sangue do HEMOCE.

A participação é **voluntária**. Para participar, é necessário ler atentamente este documento e ouvir nossas explicações, em caso de dúvidas. Se tiver interesse em participar, solicitaremos que assine este documento.

Por que essa pesquisa está sendo feita?

O Brasil tem se deparado com sucessivas epidemias de doenças como arbovirus (dengue, zika, chikungunya) e COVID-19. Além disso, outras doenças causadas por vírus, como HTLV e CMV, e a Leishmaniose visceral, também chamada de calazar, são muito frequentes em nosso meio e frequentemente não apresentam nenhum sintoma.

Este trabalho tem como objetivo verificar a frequência dessas doenças nos nossos doadores e receptores, descobrir se o sangue transfundido pode causar riscos aos pacientes, entender a efetividade e os custos de medidas de intervenção adotadas, propondo soluções tecnológicas e de inovação para o sistema de saúde.

Como será feita essa pesquisa?

Após ter concordado em participar do estudo e ter assinado este termo de consentimento, aplicaremos questionários de pesquisa e coletaremos uma pequena quantidade amostra de sangue de sua veia juntamente com a coleta do sangue para doação.

Serão coletados até 6 mL a mais do seu sangue (um pouco mais que 1 colher de chá) para a realização de testes laboratoriais para o estudo, incluindo hemograma, análises sorológicas e de material genético humano e de patógenos (e que poderiam facilitar a infecção por esses patógenos).

Amostras e materiais oriundos dos testes laboratoriais de rotina, ou da sua doação que não forem aproveitados pelo Hemoce, poderão constituir em arquivo de amostras e material de

pesquisa para o desenvolvimento de novos testes ou aprimoramento dos existentes a partir de: marcadores biológicos (infecciosos, inflamatórios, hormonais, genéticos), nutricionais (vitaminas, minerais e outros) e de medicamentos, a depender de disponibilidade de recursos. Esta iniciativa também permitirá a construção do perfil epidemiológico e molecular de doadores, bem como no entendimento da diversidade biológica de nossa população e variações entre indivíduos.

Quanto tempo durará a pesquisa?

A pesquisa será concluída em 3 anos a partir da data de início, podendo ser estendida desde que autorizado pelo comitê de ética em pesquisa designado. ***Garantimos que durante esse período e após a conclusão dos trabalhos da pesquisa, você será devidamente acompanhado(a). Também, durante esse período, será prestada informação atualizada sobre o estudo, mesmo que essa possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.***

Quais os riscos e inconvenientes que podem ocorrer?

Os riscos que podem ocorrer são relacionados à doação de sangue, como dor no local da punção e extravasamento de pequena quantidade de sangue que pode aparecer como uma mancha roxa. Não há outros riscos em participar do estudo.

O que acontece se não aceitar participar?

Caso não queira participar, você poderá continuar doando sangue normalmente e ajudando a salvar vidas. ***Também tem a liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento.***

Asseguramos que qualquer amostra utilizada neste projeto será codificada (ou seja, anonimizada) de forma tal que não haverá nomes ou dados pessoais que possam levar à sua identidade. As informações obtidas são confidenciais, ou seja, sua identidade será mantida em sigilo, inclusive nas publicações dos resultados.

Todas as informações obtidas são confidenciais, ou seja, os nomes dos participantes não serão divulgados em nenhum momento e sua identidade será mantida em sigilo, inclusive nas publicações dos resultados.

Haverá alguma despesa para mim nesse estudo?

A sua participação é importante e não lhe acarretará despesas pessoais, não havendo também qualquer tipo de compensação financeira

Terei benefícios ao participar do estudo?

Você não terá nenhum ganho em dinheiro. Você poderá ter benefício direto com este estudo, se for diagnosticado com alguma doença infecciosa, já que será encaminhado para acompanhamento clínico e realização de outros exames e, se necessário, para tratamento. Poderá também haver benefícios para todos os pacientes transfundidos nos auxiliar a entender melhor essas doenças e o risco de transmissão pela transfusão de sangue.

Você tem a garantia de receber a resposta a qualquer pergunta ou esclarecer dúvidas durante a realização do estudo.

Qualquer dúvida sobre essa pesquisa, entrar em contato com **Juliana Bezerra Frota** juliana.bezerra@hemoce.ce.gov.br, (Coordenação de Hemovigilância), pelo telefone (85) 3101-2289 ou com **Veridiana Pessoa Miyajima** pelo telefone (85) 3101-2297. Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa do HEMOCE pelo telefone (85) 3101-2301, e-mail: cep@hemoce.ce.gov.br (de segunda a sexta-feira durante horário comercial).

As informações contidas neste TCLE estão de acordo com as normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde.

Para o(a) PARTICIPANTE:

Você entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) quanto aos objetivos e importância desta pesquisa? # **Sim** # **Não**

Você entendeu e se sente perfeitamente esclarecido(a) sobre como será sua participação na pesquisa? # **Sim** # **Não**

Você concorda que os resultados dos testes laboratoriais, bem como informações coletadas como parte dos procedimentos de doação de sangue possam ser utilizadas para fins de pesquisa? # **Sim** # **Não**

Você concorda em receber mensagens ocasionais para comunicação com a equipe ou alertando sobre a importância de comunicar à equipe o surgimento dos sintomas sugestivos de infecções testados por esta pesquisa?

Sim # **Não**

Você concorda com a coleta de sangue, assim como utilização de amostras que não serão aproveitadas para doação possam ser utilizadas para análises laboratoriais desta pesquisa?

Sim # **Não**

Você autoriza o armazenamento das amostras coletadas para futuras análises de marcadores biológicos, nutricionais e de medicamentos de importância para esta pesquisa e para o entendimento de variações entre indivíduo e da diversidade biológica de nossa população?

Sim # **Não**

Confirmo ter recebido cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Nome do **Participante**: _____

Assinatura do **Participante**: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do **Pesquisador**: _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO ELETRÔNICO

Formulário de pacientes

Prezado participante,

Este questionário é parte essencial do nosso compromisso em aprimorar a vigilância clínica, vacinal, imunológica e molecular de patógenos em indivíduos da região metropolitana de Fortaleza. Ele foi desenvolvido para facilitar o registro e controle de doadores, garantindo a segurança e qualidade dos dados fornecidos para pacientes em toda a região.

Agradecemos a sua participação neste estudo que visa melhorar a saúde e o bem-estar da população. Por favor, preencha os dados abaixo com precisão e cuidado, pois suas informações são essenciais para o sucesso desta ação.

Digite seu nome completo

Informe seu telefone de contato/WhatsApp (apenas números)

Informe sua data de nascimento

Digite seu CPF (apenas números)

Digite seu CEP (apenas números)

Você lembra de ter tido COVID-19?

- Sim
 Não

Quantas vezes você lembra de ter tido COVID-19?

- Apenas 1 vez
 2 vezes
 3 vezes
 4 vezes
 5 vezes
 Mais de 5 vezes

Em qual ano você teve COVID-19 pela última vez?

- 2020
 2021
 2022
 2023

Você lembra em qual mês teve COVID-19 pela última vez?

- Não lembro
 Janeiro
 Fevereiro
 Março
 Abril
 Maio
 Junho
 Julho
 Agosto
 Setembro
 Outubro
 Novembro
 Dezembro

Você ainda apresenta consequências da COVID-19, de 0 a 5?

- 0 - Não apresento nenhum sintoma ou consequência
- 1 - Apresento muito leves sintomas ou consequências
- 2 - Apresento leves sintomas ou consequências
- 3 - Apresento moderados sintomas ou consequências
- 4 - Apresento severos sintomas ou consequências
- 5 - Apresento muito severos sintomas ou consequências

Gostaria de falar um pouco sobre esses sintomas?

Em algum dos casos de COVID-19, você precisou ficar internado?

- Sim
- Não

Por quanto tempo você ficou internado?

- Fiquei internado por poucos dias
- Fiquei internado por mais de uma semana
- Fiquei internado por mais de 1 mês
- Fiquei internado por mais de 3 meses

Durante a internação, você necessitou utilizar suplementação com oxigênio?

- Sim
- Não
- Não sei

Durante a internação, você necessitou utilizar ventilação mecânica?

- Sim
- Não
- Não sei

Em relação a sua capacidade física, como você se sente atualmente de 0 a 5?

- 0 - Sua saúde não dificulta que você faça atividades vigorosas
- 1 - Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades vigorosas
- 2 - Sua saúde dificulta um pouco que você faça atividades moderadas
- 3 - Sua saúde dificulta muito que você faça atividades moderadas
- 4 - Sua saúde dificulta um pouco para você fazer atividades simples (tomar banho ou vestir-se)
- 5 - Sua saúde dificulta muito para você fazer atividades simples (tomar banho ou vestir-se)

Em relação a sua saúde mental, como você se sente atualmente de 0 a 5?

- 0 - Nenhuma dificuldade emocional, você se sente muito bem
- 1 - Pouca dificuldade emocional, mas você consegue lidar bem
- 2 - Alguma dificuldade emocional, às vezes você se sente triste ou preocupado
- 3 - Dificuldade moderada, você sente tristeza ou ansiedade com frequência
- 4 - Dificuldade significativa, você sente tristeza ou ansiedade na maior parte do tempo
- 5 - Dificuldade grave, vocês se sente sobrecarregado emocionalmente o tempo todo e não consegue lidar

Em relação a sua vitalidade, como você se sente atualmente de 0 a 5?

- 0 - Você nunca tem se sentido com muita energia
- 1 - Você tem se sentido com muita energia em uma pequena parte do tempo
- 2 - Você tem se sentido com muita energia em alguma parte do tempo
- 3 - Você tem se sentido com muita energia em parte do tempo
- 4 - Você tem se sentido com muita energia na maior parte do tempo
- 5 - Você tem se sentido com muita energia o tempo todo

Você apresenta (ou) alguma dessas características? mesesSelecione todas que sabe e consegue lembrar

- Você utilizou antibióticos por 2 ou mais com pouco efeito
- Você tem problemas frequentes de "caroços" dolorosos na pele ou em órgãos?
- Quando criança, tinha dificuldades em ganhar peso ou crescer normalmente
- Você tem problemas frequentes de fungos na boca ou na pele que não desaparecem?
- Você já precisou receber antibiótico na veia para tratar infecções?
- Você teve duas ou mais infecções graves ao mesmo tempo, incluindo 'infecemia'?
- Alguém da sua família tem histórico de imunodeficiência?
- Você teve quatro ou mais infecções de ouvido novas em um único ano?
- Você teve duas ou mais infecções fortes na face (sinusite) em um único ano?
- Você teve duas ou mais infecções fortes nos pulmões (pneumonias) em um único ano?
- Nenhuma dessas características

Durante a pandemia (2020 a 2023), você teve algum dos seguintes problemas de saúde?

- Sim, tive Hepatite
- Sim, tive Meningite
- Sim, tive Dengue, Zica ou Chikungunha
- Sim, tive gripe/ resfriado
- Não
- Não sei

Você faz uso de algum desses medicamentos de forma contínua?

- Não faço uso
- Tacrolimo
- Prednisolona
- Captopril
- Glifage/Metformina
- Qlaira
- Benzodiazepínicos
- Rivotril
- Insulina
- Outro(s)

Caso tenha marcado "outro(s)" na pergunta anterior, escreva qual(is) medicamento(s)

Você tomou a última vacina da COVID-19?

- Sim
- Não
- Não sei

Quantas doses?

- Uma dose
- Duas doses
- Três doses
- Quatro doses
- Cinco doses